

**Über das Verhalten der Blutplättchen
nach Operationen und ihre Beziehungen zu den
postoperativen Kreislaufverhältnissen**

Hans Anton Kopf

1957

18



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554010_0030

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. K. FREY

ÜBER DAS VERHALTEN DER BLUTPLÄTTCHEN NACH
OPERATIONEN UND IHRE BEZIEHUNGEN ZU DEN
POSTOPERATIVEN KREISLAUFVERHÄLTNISSEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Hans Anton Kopf
Neuburg a.d. Donau

München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. W. HARTENBACH
Dekan: Professor Dr. W. BICKENBACH

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1957



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	7
II.	Literatur	7
III.	Methodik	32
IV.	Ergebnisse	34
V.	Diskussion	41
VI.	Zusammenfassung	48
VII.	Literaturverzeichnis	50

I. Einleitung

Die Kenntnis um die Bedeutung der Blutplättchen, des dritten Formelementes des Blutes, ist trotz der vielen Veröffentlichungen über dieses Gebiet noch recht gering. Besonders über ihr Verhalten nach Operationen bestehen noch bedeutende Unklarheiten. In letzter Zeit wurde die Frage aufgerollt, ob nicht das in den Plättchen enthaltene, vasokonstriktorisch wirkende Prinzip, das sogenannte "Serotonin", eine Bedeutung für die Stabilität des Kreislaufs nach Operationen besitzt. Im Rahmen der Arbeiten von Herrn Privatdozenten Dr. HARTENBACH, Oberarzt der chirurgischen Universitätsklinik, wurde mir die Aufgabe gestellt, Untersuchungen über das Verhalten der Blutplättchen nach Operationen und über ihre Beziehungen zu den postoperativen Kreislaufverhältnissen anzustellen. Daneben wurden Beobachtungen (56) über das Verhalten der Blutplättchen nach ACTH-Injektionen (Thorntest) nachgeprüft und die Wirkung bestimmter Heilmittel auf die Plättchenzahlen beobachtet.

II. Literatur

Die Blutplättchen oder Thrombozyten wurden erstmals im Jahre 1844 von DONNÉ beschrieben und als drittes Formelement des Blutes erkannt. Trotz vieler eindeutiger Beobachtungen wurde ihr Vorhandensein im strömenden Blut immer wieder bestritten. SCHILLING (Torgau) (86) bestritt noch 1918 in seiner letzten Veröffentlichung die Praeexistenz der Plättchen im Blut und bezeichnete sie als "Kunstprodukte", die bei Reizung aus den Erythrozyten austreten.

Die erste große und umfassende Arbeit über die Blutplättchen erschien im Jahre 1882 von BIZZAZERO (8). Dieser erkannte ihre Bedeutung für die Gerinnung und Thrombose und wies darauf hin, daß sie bei verschiedenen krankhaften Zuständen vermehrt sind. Er unterstellte die Möglichkeit, "daß ihre Vermehrung die Bedingung des Blutkreislaufs ändert, sowie es andererseits wahrscheinlich ist, daß in solchen Fällen die geringste Alteration der Gefäßwände zu ausgedehnten Thrombosen Veranlassung geben können."

Wie unklar jedoch vielfach auch heute noch die Vorstellungen in dem Gebiet der Thrombozyten sind, zeigen die vielen sich widersprechenden Untersuchungen und Behauptungen in der Literatur. HEILMEYER (35) bezeichnet die Blutplättchenforschung heute noch als eines der dunkelsten Gebiete der inneren Medizin. Die Ursache dafür ist sowohl die Kleinheit der Plättchen, als auch ihre Unbeständigkeit außerhalb der normalen Blutbahn, welche die genaue Zählung, Untersuchung und Versuche mit ihnen sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen.

Morphologie der Plättchen:

Nach HEILMEYER (35) ist es "heute noch eine offene Frage, ob man die kleinen 1 - 4 μ großen Gebilde als lebende Zellbestandteile oder als tote Zelltrümmer bezeichnen soll." Für ihr Leben spricht der eindeutig nachgewiesene Sauerstoffverbrauch; für die Auffassung als tote Gebilde sprechen die Tatsachen ihrer Entstehung und ihrer Funktion, die mehr chemischphysikalisch als biologisch zu deuten sind. Das einzelne Blutplättchen ist ein außerordentlich labiles, aus Eiweißstoffen, Lipoiden und Nucleoproteiden bestehendes Gebilde mit elektronegativer Ladung. Die morphologischen Färbeverfahren lassen einen randständigen homogenen Protoplasmaanteil, das Hyalomer, von einem zentralen mehr oder weniger feinkörnigen Granulomer unterscheiden. Die Unterscheidung ist zwar nicht immer möglich, aber zweifellos entsprechen diese morphologisch verschiedenen Teile auch verschiedenen Funktionen, wie schon ARNETH mit Recht vermutet hat.

Diese Auffassung der verschiedenen Bedeutung der beiden Plättchen-Bestandteile hat neuerdings durch elektronenoptische Untersuchungen eine Bestätigung erfahren. Bei Reizung der Plättchen tritt eine Quellung ein, Hyalomer und Granulomer trennen sich. Es kommt zu einer völligen Auflösung des Hyalomers, das ganz in die Blutflüssigkeit übergeht und dessen Bedeutung also mehr in fermentchemischem Sinne gelegen ist, Das Granulomer hat seine besondere Aufgabe als Haftkörper für den Aufbau des Fibringerüsts und wahrscheinlich für die Retraktion (Auszug aus 35).

Unter pathologischen Verhältnissen sieht man die verschiedensten Veränderungen im färberischen Verhalten, ferner auch starke Unterschiede in der Größe, wie Makro- und Mikroplättchen, sodaß man auch hier von

einer Aniso- und Poikilozytose sprechen kann. OLEF (68) hat die Plättchen nach ihrer Größe in drei Gruppen eingeteilt:

1.	1,8 μ	(1/4 Erythrozytendurchmesser)	19 %
2.	2,5 μ	(1/3 - " -)	64 %
3.	3,6 μ und mehr	(1/2 - " -)	17 %

DECKWITZ (12), der auch darauf hingewiesen hat, daß die Plättchen Scheiben sind, und nicht Kugeln oder Klümpchen, teilte nur in normale und große oder Riesenplättchen ein. Als normalen Durchschnittswert gab er 5,6 % große Plättchen an.

3 % und 7,6 % sind das Mindest- und Höchstmaß physiologischer Breite. Für die praktische Auswertung der Ausstrichpräparate erscheint diese Unterscheidung viel praktischer und leichter.

ZELLER (106) versuchte, ähnlich dem "weißen Blutbild", eine Differenzierung der Plättchen nach ihrem Aussehen und Inhalt vorzunehmen. Doch scheint er insofern einem Irrtum erlegen zu sein, als es sich bei den morphologischen Verschiedenheiten der Plättchen um verschiedene Phasen des Plättchenzerfalls handelt.

Volumen und spezifisches Gewicht:

Zur Bestimmung des Volumens der Blutplättchen sind verschiedene Methoden angegeben worden. HORWITZ (45) fand einen Mittelwert von 0,41 % des Blutes und eine Schwankungsbreite von 0,25 % bis 0,60 %, während VAL ALLEN (99) einen Durchschnittswert von 0,49 % und eine Schwankungsbreite von 0,35 % bis 0,67 % angab. Der beträchtliche individuelle Unterschied des normalen Plättchenvolumens stimmt mit dem der regelrechten Zählungen überein. (99)

LÖHNER (61) bestimmte mit modernen Methoden das spezifische Gewicht der Plättchen und fand Werte zwischen 1,045 und 1,053. Demnach sind die Erythrozyten die schwersten, die Thrombozyten die leichtesten Formelemente des Blutes. Die Befunde erklären die Tatsache, daß die Thrombozyten noch langsamer sedimentieren als die Leukozyten.

Herkunft und Ersatz der Plättchen:

Die Herkunft der Blutplättchen war lange Zeit sehr umstritten. Heute ist es absolut gesichert (50, 92, 32 u.a.), daß WRIGHT (104) mit der Annahme, daß die Plättchen im Knochenmark von den Megakaryozyten (Knochenmarksriesenzellen) gebildet werden, recht hatte. Nach den Befunden der Volumensmessung ist anscheinend so, daß ein gesundes Knochenmark Plättchen mit einer konstanten Durchschnittsgröße erzeugt.

Nach TOCANTINS (97) werden die Plättchen nach 3-5 Tagen Lebensdauer von der Milz abgebaut. Dem entspricht eine normale Tagesproduktion von 100.000 Plättchen/mm³. Nach Splenektomie, wenn die wahrscheinlich hormonale Steuerung der Thrombopoese durch die Milz weggefallen ist, kann es zu einer Tagesproduktion von 400.000 bis 1.000.000 Plättchen pro mm³ kommen. Die maximale Produktion des Knochenmarks ist also etwa das Zehnfache der Normalproduktion.

Physiologische Schwankungen:

Über die physiologischen Schwankungen der Plättchenzahlen finden sich die gegensätzlichsten Anschauungen.

KRANZFELD (57) fand ein Ansteigen durchgehend von morgens bis abends mit Höchstwerten zwischen 16 und 18 Uhr. Seine maximalen Erhöhungen gegenüber dem Morgenwert (10Uhr) betrugen 49 %. Nach DECKWITZ (12) sind die Zahlen für das gleiche Individuum an verschiedenen Tagen konstant. Zur gleichen Tageszeit seien sie immer gleich hoch. Früh fand er die Zahlen am niedrigsten, am Nachmittag am höchsten. Die normalen Tagesschwankungen sollen bis zu 30.000 Plättchen/mm³ betragen. In diesem Ausmaß fanden sich auch die von uns beobachteten Tagesschwankungen vor der Operation. Ursache für die Tagesschwankungen soll die Körpertemperaturschwankung sein. (12) Auch WEICKSEL (101) fand nachmittag höhere Werte als morgens.

Die Schwankungen der Plättchenzahlen verlaufen oft gleichsinnig denen der Leukozytenzahlen, da i. a. die gleichen Gesetze (sowohl des Zentralnervensystems als auch des endokrinen Apparats) gelten. (35) Während der Verdauung wurde Zunahme wie Abnahme beschrieben. Nach PORT und AKIYAMA (71) sind die Tagesschwankungen nicht gleichmäßig; einmal steigen die Plättchenzahlen an, einmal sinken sie. Auch die

Nahrungsaufnahme soll keinen wesentlichen Einfluß haben.

Auch über die Wirkung von Muskelarbeit sind die Veröffentlichungen nicht einheitlich. ISAACS und GORDON (48) fanden bei Marathonläufern starke Zunahmen der Plättchen, und zwar bis auf das 3 - 5 - fache der Normalzahlen. Nach Arbeit (Sport) beschrieb BEHRENS (5) folgendes Verhalten: Untrainierte haben ein stärkeres Ansteigen als Trainierte. Auch die Riesenplättchen nehmen zu. Die Ursache soll eine Toxikose durch Milchsäure sein, welche zu einer schnelleren Zerstörung der Thrombozytenmutterzellen und damit zu einem Thrombozyten-Anstieg führt. Daneben wird angenommen, daß ein mechanisches Moment wie schnellerer Blutkreislauf und Erschütterungen mitbeteiligt sind. Heute kann man diese Erscheinungen mit den Vorgängen im Rahmen des Adaptationssyndroms erklären.

Hormonelle Einflüsse:

Auch hormonelle Einflüsse bewirken bedeutende Veränderungen der Plättchenzahlen. Adrenalininjektion verursacht bei Kaninchen einen Anstieg der Blutplättchen und Leucozyten im Blut, was nach Milzexstirpation ausbleibt. (98, 85) Nach Atropin sinken die Plättchen und Leucozyten ab. Die Durchschneidung der Vagi am Halse bewirkt das gleiche Verhalten. Nach Durchschneidung des Halsmarks liegen die Verhältnisse ähnlich. Plättchen und Leucozyten unterliegen den gleichen numerischen Schwankungen. (98) Die Megakaryozyten sollen die Zellen des Knochenmarks sein, welche auf Adrenalineinwirkung am empfindlichsten reagieren. (62).

Ebenso wie Adrenalininjektionen führen alle Reize, die das Adrenalsystem anregen, zu einer Plättchenvermehrung. So bewirken große Blutverluste eine Sympathicuserregung und damit eine Adrenalinausschüttung. HEILMEYER (35) bezeichnete die posthaemorrhagische Thrombozytose als wirksamen Selbstschutz des Organismus gegen die Verblutungsgefahr.

Ein zweiter gesicherter hormoneller Einfluß auf die Blutplättchenzahlen rührt von den Ovarien her. Die menstruellen Schwankungen der Plättchenzahlen bei der Frau sind abhängig von der rhythmischen Tätigkeit

der Ovarien. Es kommt mit dem Beginn der Menses zu einem beträchtlichen Absinken bis zur Hälfte, ja bis zu einem Fünftel des Ausgangswertes. (97, 72, 70, 36) Der Tiefpunkt findet sich am zweiten Blutungstag. (70) Die gleichzeitige Verschiebung der Relation zwischen großen und normalgroßen Plättchen zu Gunsten der großen hat ihr Maximum etwa zwei Tage nach dem absoluten Tiefpunkt. (70) HENNING (36) konnte nachweisen, daß bei fast allen Frauen während der Menses bei Stauung und Erwärmung des Armes im Wasserbad Hautblutungen entstehen, was bedeutet, daß in dieser Zeit eine latente Blutungsbereitschaft des Gesamtorganismus vorhanden ist. Nach FRANK (20) ist die Grenze, bis zu der bei Stauung flohstichartige Blutungen auftreten, 120.000 Plättchen/mm³. Die Untersuchungen von HIRSCH und HARTMANN (40), nach denen die Plättchenzahlen während der Menstruation um 20 bis 80 % ansteigen, kann man heute mit Sicherheit als falsch bezeichnen. Erst mit dem Ende der Menses folgt ein Anstieg, der in der Mitte des Intermenstruums seinen Höhepunkt hat.

Von großer Bedeutung ist der Einfluss der Milz auf die Plättchenzahlen. Der Großteil der alten und geschädigten Plättchen wird in der Milz abgefangen und geht dort zugrunde. Wahrscheinlich besteht eine hormonale Fernwirkung von der Milz zum Knochenmark, welche normalerweise die Thrombozytenbildung entsprechend dem Untergang in der Milz reguliert. (35, 59 u. a.) Nach Splenektomie kommt es zu einem enormen Ansteigen der Plättchenzahl (Thrombozytenkrise). (14, 51, 97, 10, 102) Es sind Werte bis zu 2.000.000 Plättchen/mm³ beobachtet worden. Im Laufe von einigen Tagen und Wochen kehrt die Zahl wieder zur Norm zurück. Bei WERLHOF'SCHER Erkrankung wurden durch Splenektomie i. a. gute Erfolge erzielt. BRILL und ROSENTHAL (10) konnten feststellen, daß die Milzexstirpation bei Purpura haemorrhagica von einer allmählichen Rückkehr der Agglutinations- und Retraktions-eigenschaften der Plättchen gefolgt ist.

ROSENBAUM (81) beobachtete bei Patientinnen nach Strumektomie eine Thrombopenie, die auch bei der ersten Menses post operationem wiederkehrte. Die Blutung war dabei intensiver und die Dauer im Vergleich zur letzten Voroperationsperiode verlängert. (3 - 4 -fache) Manchmal trat die Menses vorzeitig ein. Nach R. könnte man die Menorrhagien nach Strumektomie dabei erklären, daß das normale Gleichgewicht

in der Korrelation zwischen Schilddrüse, Milz, Ovar und Knochenmark, das u. a. im normalen Plättchengehalt des Blutes zum Ausdruck kommt, gestört ist. Unter den drei ersten bestehen ferner Wechselbeziehungen. Während Schilddrüse und Milz mittels ihrer Hormone auf das Knochenmark direkt einwirken können, wirkt das Ovar auf das Knochenmark nur indirekt über die Milz ein. Bei Störung dieses Gleichgewichts durch Schädigung der Milz oder der Schilddrüse tritt Plättchenmangel auf.

Plättchen im Senium:

DEMME³R (13) fand die Blutplättchenzahlen im Greisenalter erheblich vermindert und gab einen Mittelwert von 85.000 Plättchen/mm³ an. Die Grenzen, in denen die Zahlen nach oben und unten schwanken, sind 195.000 und 20.000, die Amplitude also ebensogroß wie bei jungen Menschen. Ein Zusammenhang mit den Hautblutungen des Alters ließ sich jedoch nicht nachweisen. Ursache für die niedrigen Plättchenwerte soll eine Atrophie des Knochenmarks sein.

Im Gegensatz dazu fand ARNETH (2, 3) im Alter qualitativ und quantitativ normale Plättchenverhältnisse und war der Ansicht, daß auch im Alter die Plättchenproduktion gut ist. Dies wird durch die Untersuchungen von HEYMER und OTTOWESS (38) bestätigt. Es wurde festgestellt, daß für das Alter dieselben Plättchenzahlen als Normalwerte angenommen werden müssen wie für das Durchschnittserwachsenenalter. Die Thrombopoese muß also im Senium eine gleich gute sein wie in der Jugend. Für die Annahme einer schlechten Knochenmarksfunktion besteht kein Anhalt.

Post mortem sollen die Plättchen in den meisten Fällen stark vermehrt sein. (84)

Anaphylaktische Reaktion:

Die Infusionen von Pepton, Gelatine und anderen Eiweißkörpern, auch die Übertragung von Voll- und Citratblut können verschiedene Veränderungen im Blut bewirken. Diese werden hauptsächlich durch die Agglutination und das Zugrundegehen von Plättchen verursacht. Die Agglutination wird besonders begünstigt, wenn man einem Tier ein primärtoxisches artfremdes Serum (34) oder Pepton (73) intravenös injiziert

oder wenn man durch Re-Injektion eines sensibilisierenden Eiweißes oder Serums den anaphylaktischen Schock hervorruft. (6, 20) Nach großen Dosen Pepton i.v. sinken die Plättchen innerhalb von 20 Minuten auf ein Drittel bis ein Viertel; bei kleinen Dosen erfolgt die Senkung erst im Verlauf von ein bis zwei Stunden. Die Senkung geht allmählich zurück, der Ausgangswert ist aber nach 24 Stunden noch nicht ganz erreicht. (87) Bei dem Absinken kann man eine Hyperämie der Organe, Blutstromverlangsamung und Überfüllung der Venenkapillaren beobachten. Außerdem findet man in allen Organen, besonders in der Milz, zurückgehaltene Plättchen und gesteigerte Phagozytose. (87) Die i.v. Injektion von heterologem Serum reduziert die Zahl der Plättchen bei Ratten und Meerschweinchen, während homologes Serum einen zeitweiligen Anstieg verursachen soll. (33)

Beim anaphylaktischen Schock sollen die Plättchen vorübergehend fast vollkommen aus der Blutbahn verschwinden. (26, 63)

Auch bei allergischen Reaktionen gibt es ein Absinken der Plättchenzahlen. So konnte vor kurzem NLZÉN (64) zeigen, daß sogar bei Nahrungsmittelallergien eine deutliche Senkung zu beobachten ist. Er zog die Bestimmung der Plättchenzahl als diagnostisches Hilfsmittel heran und bezeichnete eine Allergie als gesichert, wenn innerhalb von 90 Minuten nach der Zufuhr des Nahrungsmittels die Plättchenzahl um 40 % sinkt.

Auch bei Ohnmachten scheint der Plättchenzerfall mitbeteiligt zu sein. Ohnmachten nach Incisionen sind meist von einer Plättchenagglutination und Plättchenzerfall begleitet. (108) ZELLER (108) konnte das am besten beim Primäraffekt beobachten: Wird dieser fest gedrückt, so fällt der Mann nach 1/2 bis 1 Minute ohnmächtig um. Wird vorher Blut abgenommen, im Intervall (bei gutem Puls) und nachher, so sind die Plättchen im Intervall fast verschwunden, um nach der Erholung wieder zu erscheinen. Es wird angenommen, daß bei dem Vorgang infizierte Lymphe in das Blut gepresst wird.

Auch Emil von BEHRING (6) hat sich mit dem Problem beschäftigt und kam zu der Überzeugung, "daß erst mit der Erkenntnis von der wesentlichen Bedeutung des sogenannten dritten Formelements des Blutes (der Blutplättchen) für die Entstehung des anaphylaktischen und apotoxi-

schen Vergiftungsbildes eine unserem Kausalitätsbedürfnis Genüge leistende Anaphylaxiethorie geschaffen werden kann.“ Er kam zu dem Ergebnis, “daß das primum movens im anaphylaktischen Vergiftungsprozeß die Agglutination der Thrombozyten ist.”

Bluttransfusionen von Zitratblut oder unverändertem Blut sind bei Ratten und Hunden von einem deutlichen Absinken der Plättchen gefolgt. (97) Auch beim Menschen ist das zu beobachten. HORWITZ (44) sprach sogar von einem Thrombozytensturz. Bei Hunden wie bei Menschen kann die Thrombopenie besonders ausgeprägt sein, wenn das Blut nicht vertragen wird. Die Blutungszeit wird länger und andere Zeichen von abnormen Blutungen können auftreten. (97)

Große Dosen von Natrium citricum sollen gerinnungsbeschleunigend wirken und die Plättchenzahlen stark vermindern. (27)

ZELLER (107) führte die Erscheinungen, die manchmal bei Bluttransfusionen auftreten (wie Atemnot, Erbrechen, Schüttelfrost, Kollaps und Tod) auf die Agglutination der Plättchen zurück.

Resistenz gegen Infektionen:

Die früheste und ausführlichste Arbeit über das Verhalten der Plättchen zahlen bei Infektionskrankheiten ist die von PORT und AKIYAMA. (71) Danach findet sich bei Pneumonie, Erysipel, Scharlach und Typhus ein entgegengesetzter Verlauf von Plättchenkurve und Fieberkurve, das heißt, daß genau zu der Zeit, wenn das Fieber plötzlich steigt (besonders gut bei Pneumonie zu beobachten) ein ebenso plötzliches Absinken der Plättchenzahlen zu beobachten ist. Besonders beim Typhus kann man bei den wiederholten Fieberschüben das Gegeneinanderverlaufen der Kurven gut beobachten.

Im Beginn und auf der Höhe einer Infektion kann man meist ein beträchtliches Absinken der Plättchenzahlen feststellen. (12) Nach DECKWITZ (12) verhalten sich die Plättchenzahlen umgekehrt proportional der Stärke der Infektion. Oft werden Plättchenthromben in der Nähe von Infektionsherden angetroffen. Die physikochemischen Eigenschaften der Plättchen sind denen der polymorphkernigen Leukozyten sehr ähnlich. TOCANTINS (97) hielt es für möglich, daß die Plättchen, neben vielen anderen Zellen des Körpers, eine Rolle bei der Infektionsresistenz spielen.

Der starke Verbrauch von Plättchen bei Infektionskrankheiten und die Tatsache, daß es nach Verkühlungen und Übermüdungen, die eine periphere Thrombopenie zeigen, besonders leicht zu schweren Erkrankungen kommt, führten schon sehr bald zu der Annahme, daß die Plättchen antibakterielle Substanzen bilden und sogar kleine Fremdkörper (Bakterien) phagozytieren können, oder daß sie einen Großteil der Antikörper und Immunstoffe gegen verschiedene Erreger enthalten und bei ihrem Zerfall freigeben. (42) Der Anstieg der humoralen Immunkörper, der in der Rekonvaleszenz beobachtet wird, ist von einer Thrombozytose begleitet. (97) Die Ursache der Plättchenvermehrung sucht DECKWITZ (12) damit zu erklären, daß nach dem Erlöschen der Infektion der starke Verbrauch aufhört und eine gewisse Zeit vergeht bis sich die übernormalarbeitenden Plättchenregeneratoren wieder auf Normalbedarf einstellen. Besonders große Plättchen, die zur Zeit der Plättchenneubildung vermehrt auftreten, sind als Regenerationsformen zu betrachten.

Es ist eine naheliegende Annahme, daß die Plättchenzerfallsprodukte die sogenannten unspezifischen Antikörper, die im Serum enthalten sind, beeinflussen können. (97) Injektionen von Antiplättchenserum bei Ratten erhöhen den Gehalt an unspezifischen Antikörpern im Serum (95) mehr als die Injektion einer entsprechenden Menge von Normalserum oder von verschiedenen unspezifischen Substanzen. (105) Die Tatsache, daß der Untergang von Plättchen in vivo den Gehalt des Serums an unspezifischen Antikörpern erhöht, kann die Ursache für den gelegentlichen Anstieg des heterophilen Antikörpertiters bei thrombopenischen Purpura (7) und für das ungewöhnlich schnelle Verschwinden von Mikroorganismen, die in den Blutstrom von vorher mit Antiplättchenserum behandelten Tieren injiziert wurden (11), sein. (42)

Plättchen und Immunität:

In einer ausgedehnten und gut fundierten Arbeit brachte FREY (25) die Blutplättchen mit der Antikörperbildung in Zusammenhang. Ausgehend von der Tatsache, daß intravenöse Injektionen verschiedener Art und Infektionskrankheiten ähnliche Erscheinungen machen können wie die Injektion von Plättchenzerfallsprodukten (Freund), kam er zu der Annahme, daß bei jeder qualitativen Veränderung des Blutplasmas, sei sie exogen oder endogenen Ursprungs, Thrombozyten intravaskulär zerfallen. Bei Krankheiten, welche mit größerem Zellzerfall (besonders Blutplättchen)

einhergehen, kommt es zu der selben Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper im Blut, wie bei der Heilung aseptischer Operationswunden, bei der Resorption von Haematomen und ausgedehnten Weichteilquetschungen. (88) FREY betrachtete die Blutplättchen als die "biologischen ubiquitären Spender" der grobdispersen Eiweißkörper.

Alle grobdispersen Kolloidgruppen der Fibrinogen- und Globulinfraktion, die durch Antikörperbildung und Phagozytose durch die Uferzellen aus dem Blutplasma ausfallen, werden durch Zerfall von normalerweise vorhandenen Plättchen ersetzt. (Initialer Thrombozytensturz mit Globulinzunahme) Die ausgefallenen Globuline werden nach dem WEIGERT'SCHEN Gesetz sogar überregeneriert. (Es zerfallen viel mehr Plättchen als nötig ---- Dies ist Reiz auf das Knochenmark zur Produktion von Plättchen ---- Auch Thrombozytenmutterzell-Regeneration ist Überregeneration ---- post-infektiöser Anstieg der Thrombozyten) Beim allergischen Organismus verläuft der Vorgang genauso, nur viel schneller, beim hyperergischen gibt es eine Überreaktion, beim anergischen Organismus Reaktionslosigkeit des Knochenmarks oder Parenchyms, oder von beiden.

Der Zustand der Immunität wäre somit ein humoral-zellulärer Vorgang und wird nach der dargelegten Auffassung durch folgende biologischen Punkte geschaffen: 1. Vermehrung der präexistenten Antikörper (grob-disperse Eiweißkörper) durch enorme Funktionssteigerung des thrombopoetischen Apparats, 2. Speicherung der durch die grobdispersen Blutkolloide entgifteten "löslichen" Antigene und Phagozytose der hypo- und avirulenten, geformten Fremdstoffe mit konsekutiver Überproduktion humoraler Abbaufemente.

Elektrische Ladung der Plättchen:

STARLINGER und SAMETNIK (93) waren der Ansicht, daß vielmehr als die quantitative Veränderung (Zunahme) der Plättchen die qualitativen Veränderungen für die Thrombose von Bedeutung sind, und daß letztere durch Veränderungen des Blutplasmas bedingt sind. Sie kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß es zuerst zu einer Veränderung der physiko-chemischen Struktur des Plasmas kommt, vor allem dadurch daß die Eiweißkörper, die eine geringe elektronegative Ladung haben (Fibrinogen und Globuline) eine ausgeprägte quantitative Zunahme er-

fahren, deren Ursache eine übermäßige Zellmauserung ist. Diese Anreicherung an schwach negativen (Globuline) bis elektrisch fast neutralen (Fibrinogen) Kolloiden setzt die normalerweise relativ große elektro-negative Ladung der Plättchen herab. Dies bedingt eine geringere Abstoßung und sogar Spontanagglutination, wenn Strombahnverlangsamung eintritt.

ABRAHAMSON (1) untersuchte die Kathaphoresegeschwindigkeit (K.G.) und fand, daß die der polymorphkernigen Leucozyten und der Blutplättchen gleich sind, während die Erythrozyten und Lymphozyten eine andere K.G. haben. Die Plättchen sind mit einem Proteinfilm behaftet und können sich ohne eine Änderung des elektrokinetischen Potentials zusammenballen. Dies wird mit der Klebrigkeit der Plättchen erklärt, welche durch den adsorbierten oder adhärennten Proteinfilm hervorgerufen wird. Im Falle einer Verletzung der Gefäßwand ist die Adhäsivkraft der Plättchen genügend um ihnen zu gestatten, trotz des vorbeifließenden Blutstromes an der Wand haften zu bleiben. Die gesteigerte Agglutinabilität der Plättchen kann von einer Änderung des adsorbierten Proteinfilms herrühren, was eine steigende Klebrigkeit verursacht. Die Agglutination soll besonders bei dem Ph-wert des Proteinfällungsbereichs eintreten. Die K.G. von Plättchen einer immunisierten Ratte soll niedriger sein als von Plättchen aus normalem Rattenserum. (89)

Die Ähnlichkeit der Plättchen mit den polymorphkernigen Leucozyten hinsichtlich der Oberfläche verdanken sie wahrscheinlich der Ähnlichkeit der adsorbierten Proteine. (97) Ein weiterer Hinweis dafür ist die Beobachtung, daß viele Bakterien, die mit Plättchen verkleben, auch mit Leucozyten verkleben. (28)

Plättchen und Thrombose:

Die Bedeutung der Blutplättchen für die Gerinnung und Thrombose hat schon BIZZOZERO (8) erkannt, jedoch scheint es, daß sie hinsichtlich der Thrombose vielfach überschätzt wird. So kommt es auch, daß die Meinungen stark auseinander gehen.

NORMANN (65) fand keinen Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten Plättchenzahlen und dem Auftreten von Thrombosen. Dagegen ist KOLLER (55) der Ansicht, daß die Plättchen als der eigentliche Ge-

rinnungsfaktor gewertet werden müssen. Von besonderer Bedeutung sei für die Thromboseentstehung die Anzahl der Plättchen im Blut. In seinen klinischen Untersuchungen fand er in Übereinstimmung mit H. WRIGHT (103), daß die Häufigkeit der im Anschluß an Operationen und Geburten festgestellten Thrombosen eine auffallende Parallelität mit der Zahl der Plättchen zeigt. Das durchschnittliche Maximum der Plättchenzahlen fällt am 10. Tag post operationem mit dem Maximum der Thrombosehäufigkeit zusammen. Als weiterer Hinweis wird die Statistik der Mayo-klinik angeführt, nach der nach Splenektomie (Thrombozytenkrise) mit 5 % die meisten Thrombosen auftraten.

An anderer Stelle zeigt KOLLER jedoch, daß auch die Heparin-Antithrombin-Werte etwa parallel dem Plättchenanstieg verlaufen, daß also auch das Maximum dieses Wertes etwa mit dem Maximum der Thrombosehäufigkeit zusammenfallen muß.

Von SEEMEN (88) hat durch seine Untersuchungen gezeigt, daß regelmäßig ein Anstieg der Globuline im Blutserum Operierter und Verletzter nachzuweisen ist. Den Höhepunkt fand er zwischen dem 4. und 7. Tag post operationem. Der Anstieg war abhängig von der Größe der Wunde und den Resorptionsbedingungen.

Schon HEUSSER (37) fand, daß sich die Ausfällbarkeit des Fibrins (Denaturierung) nach Operationen etwa parallel mit den Plättchenzahlen verändert, das heißt, daß sie größer wird. Durch die Ergebnisse seiner Untersuchungen kam er zu dem Schluß, daß die Veränderungen der Blutzusammensetzung als der Faktor unter den verschiedenen Thrombosebegünstigenden und -verursachenden Momenten anzusprechen ist. Er fand folgende Veränderungen im Blut nach Operationen mit einem Maximalpunkt etwa am 12. Tag: Zunahme der Viskosität des Blutes, Abnahme der Gesamteiweißkörper, Abnahme der Albumine und Zunahme der Globuline. Es findet also postoperativ eine Verschiebung der Eiweißfraktionen zugunsten der grobdispersen statt. Vom 12. Tag an gehen die Werte wieder zurück und erreichen etwa 3 - 4 Wochen nach der Operation wieder die Norm.

Auch RITTER (78) gibt der Ansicht Ausdruck, daß neben der Zunahme der Zahl der Plättchen auch die qualitativen Veränderungen im Blut von großer Bedeutung für die Thromboseentstehung sind. Besonders die Er-

höhung der Haftfähigkeit sowohl untereinander als auch am Endothel der Gefäße scheinen eine besondere Bedeutung in der Thrombogenese zu haben, wobei auch die gegensätzliche elektrische Ladung von Plättchen und Plasma (93) eine besonders agglutinationsfördernde Kraft darstellen dürfte.

Die vorausgegangenen Abschnitte wurden deshalb so ausführlich behandelt, damit man ein Bild von den mannigfaltigen Möglichkeiten der Ursachen des Plättchenzerfalls bekommen kann. Inwieweit die beschriebenen Faktoren auch nach Operationen am Verbrauch der Plättchen beteiligt sind, ist schwer zu beurteilen.

Plättchen bei malignen Tumoren:.

GUNDERMANN (29, 30) berichtete, daß die Blutplättchen bei malignen Tumoren im Gegensatz zu Ulcera bedeutend vermindert sind. Die Zahlen können nach der Operation des Tumors wieder zur Norm ansteigen. Auch PERL (69) fand, daß die Plättchenwerte i. a. an der unteren Grenze der Norm lagen. Im Gegensatz dazu berichtet ROSENBAUM (80), daß von 25 Fällen von malignen Tumoren 19 eine bedeutende Vermehrung der Plättchen zeigten, während 6 normale Zahlen aufwiesen. HITTMAYER (41, 42) war der Ansicht, daß sich die Plättchenzahlen bei malignen Tumoren ebenso verhalten wie bei chronischen Entzündungen. HUECK (46) beobachtete bei Karzinomkranken meistens normale Plättchenzahlen (nach FONIO (18, 19) zwischen 130.000 und 350.000). Riesenplättchen sollen bei Karzinomkranken vermehrt sein. (46, 80)

Plättchen nach Operationen:

Nach Operationen wurde i. a. ein Absinken der Plättchenzahlen, nach einigen Tagen ein allmähliches Ansteigen auf überhöhte Werte mit einem Maximum nach 8 bis 16 Tagen und anschließendes Absinken zur Norm beschrieben. (46, 65, 47, 91, 54) Nach SSOKOLOFF und GLADYREWSKY (91) gibt es bei Lokal- und Lumbalanästhesie keine Änderung der Plättchenzahlen, während andere Autoren das gleiche Verhalten wie nach Allgemeinnarkose fanden. (46, 65) Der Tiefpunkt war meist am 2. bis 3. Tag (65) nach der Operation, bei großen Operationen am 4. bis 5. Tag. (46) Dagegen beschrieb BANKOW (4), daß die Plättchen bei Ratten nach der Operation für einige Tage zunehmen.

KÖNIG (54) fand mit einer selbstentwickelten Methode, daß nach Operationen die Plättchen eine erhöhte Zerfallsgeschwindigkeit haben.

In einer neueren Arbeit beschrieb WANNER (100), daß die Plättchenzahlen sofort nach der Operation im Durchschnitt um 13 % sinken (3 Stunden). Er beschrieb aber auch, daß bei einigen Patienten die Zahlen gleich nach der Operation anstiegen und entweder am nächsten oder erst am dritten Tag absanken. Bei den untersuchten Patienten befanden sich auch Frauen.

NORMANN (65) erklärte die Steigerung der Plättchenzahlen bis etwa zum 10. Tag als reaktive Steigerung nach Aufhören des vermehrten Verbrauchs. Als Hauptfaktor betrachtete er aber die Resorption von Blut, Serum und zerfallenem nekrotischen und thrombotischen Material. dies stützt sich auf die Tatsache, daß bei Unfällen ohne Blutverlust ein gleiches Verhalten beobachtet wird.

Reaktion auf "stress":

ROCHE, THORN und HILLS (79) beschäftigten sich als erste eingehend mit der Reaktion der eosinophilen Leucozyten auf ACTH und chirurgische Eingriffe und erweiterten den Begriff des "stress". Die Reaktion des Organismus auf "stress" wurde von SELYE als "Adaptationssyndrom" bezeichnet. Es handelt sich dabei wohl um die wichtigste Schutz- und Anpassungsreaktion des Körpers in deren Mittelpunkt die Nebennierenrinde (NNR) steht. Die Reaktion auf den Stress (Adaptationssyndrom) läuft nur dann mit der richtigen Stärke ab, wenn die NNR suffizient ist.

Auf Grund dessen wurde ein Test beschrieben (heute allgemein Thorn-test genannt), der es gestattet die Leistungsfähigkeit der NNR zu messen. Der Stress wird durch ACTH-Injektion gesetzt. Fällt innerhalb von vier Stunden die Zahl der Eosinophilen um mehr als 50 %, so kann man annehmen, daß die NNR ausreichend arbeitet. Anderenfalls kann man eine Nebennierenrinden-Insuffizienz diagnostizieren. Diese Methode hat heute schon für die Indikationsstellung für große Operationen eine Bedeutung erlangt.

Auch nach Operationen, die ja ein besonders ausgeprägter Stress sind, kann ein typisches Verhalten der Eosinophilenzahl beobachtet werden. In sämtlichen Fällen, die von ROCHE und Mitt. (79) untersucht worden

waren, konnte ein Abfall um 86 bis 100 % nach der Operation festgestellt werden. Auch WANNER (100) fand das gleiche Verhalten. Der Wiederanstieg beginnt im allgemeinen zwischen dem ersten und dritten Tag post operationem, kann aber auch schon früher beginnen. Der Anstieg, der vom zweiten bis vierten Tag erfolgt, ist sehr steil und erreicht den Ausgangswert oder überschreitet ihn weit, und fällt mit der klinischen Besserung zusammen.

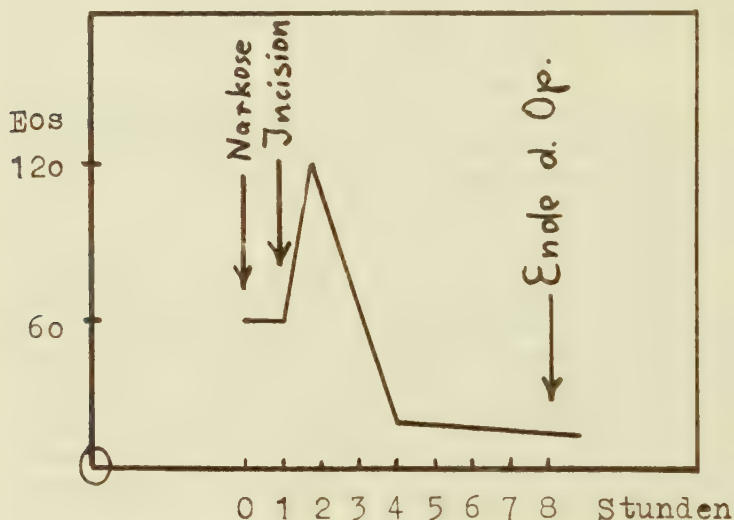


Abb. 1 Eosinophilenkurve bei einer sehr grossen Operation.
Schematisiert nach ROCHE (79)

Ein Einfluß der Anästhesie konnte nicht festgestellt werden. Bei spinaler Anästhesie kann bei manchen Patienten eine vorübergehende Sperre der NNR-Reizung vorliegen.

Die Eosinophilie des dritten Tages ("third-day-eosinophilia") legte die Vermutung nahe, daß zu dieser Zeit eine relative Abnahme der Produktion an 11-Oxysteroiden vorliegt, was möglicherweise die Folge einer Verminderung des Stress, Erschöpfung der NNR oder einer Schwäche oder Hemmung der Hypophyse ist. Da aber zu dieser Zeit eine positive Reaktion auf ACTH erreicht wird, scheidet die primäre corticale Erschöpfung als Faktor aus. Das Ausbleiben der Reaktion auf Adrenalin läßt vermuten, daß zumindest in einigen Fällen eine vorübergehende Unzulänglichkeit oder Hemmung der Hypophyse vorliegt. In den meisten Fällen jedoch scheint die Verminderung des Stress, angezeigt durch die klinische Besserung, die Eosinophilie des dritten Tages zu verursachen.

Die Annahme, daß während der ersten drei oder vier Tage die Produktion von 11-Oxysteroiden relativ vermindert ist, spricht nicht gegen die Tatsache, daß für etwa 10 bis 15 Tage nach einer großen Operation eine Zunahme der Produktion von 11-Oxysteroiden erfolgt, wie sie die gesteigerte Ausscheidung im Urin beweist.

Postoperativ normale oder hohe Eosinophilenzahlen zeigen also eine NNR-Insuffizienz an. Die Eosinophilie des dritten Tages ist verbunden mit einer Wiederherstellung der normalen NNR-Reserve.

Nach Thorn (96) ist ein einschränkender Faktor bei der Reaktion auf ACTH die Fähigkeit der NNR, auf die Reizung zu reagieren. Es kann gelegentlich vorkommen, daß auf ACTH-Applikation ein markanter Abfall der Eosinophilen mit einer minimalen Erhöhung der Harnausscheidung von 17-Ketosteroiden und ohne jede deutliche klinische Reaktion einhergeht. In solchen Fällen wird deutlich, daß die Eosinophilenreaktion ein zu empfindlicher Anzeiger der NNR-Aktivierung ist. Es scheint, daß die Ausschüttung der NNR-Steroide abhängig von der Aktivität der NNR zur Zeit der Anwendung der Therapie ist. So kann eine ruhende Drüse minimal auf eine Standarddosis ACTH reagieren, während eine sehr aktive Drüse eine ungeheure Steigerung der Hormonausschüttung zeigen kann. Man kann durch längere Behandlung eine relativ inaktive Drüse auf einen hohen Stand der Aktivität bringen, jedoch ist es

auch denkbar, daß kontinuierliche übertriebene Reizung der NNR zu ihrer Erschöpfung führen kann.

Im Gegensatz zu der Feststellung THORNS (96), daß die Blutplättchenzahlen nach ACTH nicht verändert sind, beobachteten KOLLER und ZOLLIKOFER (56) ein ganz charakteristisches Verhalten der Blutplättchen nach Injektion von ACTH. Nach einmaliger Injektion von ACTH fiel der Höhepunkt des Thrombozytenanstiegs 6 Stunden post iniektionem mit dem Höhepunkt der Leucozyten zusammen, während die Eosinophilen zwei Stunden früher ihren Tiefpunkt erreichten. Bei fraktionierter Applikation erreichten die Plättchenzahlen einmal 6 Stunden nach der ersten, einmal 6 Stunden nach der zweiten Injektion einen Höhepunkt. Die Plättchenzahlen kehrten noch am gleichen Tag zu ihrer Ausgangslage zurück, während die Eosinophilen zwei Tage erniedrigt blieben. Bei einem Patienten mit Morbus Addison wurde kein Anstieg der Plättchenzahlen beobachtet. Dieses Verhalten der Plättchenzahlen wird von den Autoren mit dem Ansteigen der Plättchenzahlen nach Geburten und Operationen (mit Höhepunkt zwischen 7. und 10. Tag) in Zusammenhang gebracht. Es wird dabei auf die erhöhte Thrombosegefahr zu diesem Zeitpunkt hingewiesen.

Vasoaktive Stoffe:

O' CONNOR (66), der über die pharmakologische Wirkung von Adrenalin arbeitete, kam zu dem Schluß, daß die Gefäßaktivität des Serums nicht nur von Adrenalin herrühren kann. Mit Sicherheit geht dies aus dem Vergleich der Wirkungen von Serum und von reinen Adrenalinlösungen am Darm hervor: Adrenalin hemmt, Serum wirkt erregend. Blutserum, dessen Adrenalin vorher zerstört worden ist, wirkt noch sehr energisch am Uterus und am Trendelenburg'schen Froschpräparat. Auch Blutproben, die mehrere Stunden nach Nebennierenexstirpation entnommen sind, sind noch sehr wirksam.

In einer späteren Arbeit (67) beschrieb der gleiche Autor Weiteres. Während die Wirkung des Adrenalins an den vom Sympathicus hemmend innervierten Organen mit der Wirkung der Sympathicusreizung ebenso übereinstimmt wie bei den vom Sympathicus fördernd innervierten Organen, wirkt das Serum an allen glattmuskuligen Organen immer im Sinne einer Erregung, mag die sympathische Innervation erregend oder hemmend

sein. An denjenigen Organen, an denen die Wirkung des Adrenalins und des Serums entgegengesetzt sind, läßt sich sogar ein deutlicher Antagonismus der Wirkungen nachweisen. Es ließ sich zeigen, daß die Adrenalin-ähnliche Wirkung des Serums durch Substanzen bedingt wird, die während des Gerinnungsprozesses ins Serum gelangen. O'CONNOR nahm an, daß die aktiven Substanzen aus den bei der Gerinnung zugrundegehenden Blutplättchen stammen und schrieb: "In der Tat läßt sich nachweisen, daß Extrakte von Plättchen des Kaninchens durch Zentrifugieren des Plasmas, Abgießen des Plasmas und Lösen des plättchenreichen Bodensatzes mit destilliertem Wasser gewonnen, auf die Froschgefäße stark einwirken."

STEWART und ZUCKER (94) konnten nachweisen, daß die vasokonstriktorische Eigenschaft des Serums nicht bei der Verwandlung von Fibrinogen zu Fibrin entsteht, obwohl sie beim Gerinnungsprozeß entsteht.

FREUND (23, 24) führte Tierversuche mit defibriertem Blut und Serum aus und fand, daß außer artfremdem und arteigenem Blut (Isolysine, Isoagglutinine) auch arteigenes und selbst körpereigenes Blut durch die Vorgänge bei der Gerinnung giftig wird. Die Stärke der Giftwirkung des defibrierten Blutes oder Serums hängt im Gegensatz zum Plasma erstens von der seit der Gerinnung vergangenen Zeit und zweitens von der Empfindlichkeit der Tierart für die entstandenen Gifte ab. Bei den besonders empfindlichen Kaninchen folgt der Infusion, wenn sie in der ersten halben Stunde nach der Gerinnung oder Defibrinierung erfolgt, ein schwerer oft momentan tödlicher Schock. Falls die Tiere diesen überleben, zeigen sie tiefe Kollapstemperaturen. Ist mehr als eine halbe Stunde vergangen, so bewirkt die Blutinjektion Fieber, nach ca. 20 Stunden wird sie ohne Änderung der Körpertemperatur ertragen. (23) Auch beim Menschen bewirkt bekanntlich die therapeutische Verwendung von Normalserum und Rekonvalescentenserum schwere, in einzelnen Fällen tödliche Kollapse.

Diese Erscheinungen können nicht durch Fibrinfermente verursacht sein (22), da auch Zitratplasma fiebererregend wirkt, wenn in ihm die Plättchen mechanisch durch Schütteln mit Glasperlen oder Schlagen zerstört werden, ohne daß dabei Gerinnung eintritt. (24) Auch bei der

Zerstörung isolierter Plättchen entsteht der pyrogene Stoff. (23)

Da auch das Adrenalin Fieber erzeugt (21), besteht die Möglichkeit, daß die vasokonstriktorischen Substanzen (66, 67) mit den pyrogenen Substanzen identisch sind. FREUND hielt es für möglich, daß der Plättchenzerfall auch im Körper selbst unter toxischen oder infektiösen Ursachen stattfinden kann und sah darin eine Erklärungsmöglichkeit für die Fieberentstehung. Daß das Fieber durch den Blutplättchenzerfall unter den nicht bakteriellen Fiebern eine Sonderstellung einnimmt, dafür spricht folgender Versuch: Bei Tieren, die 5 - 6 Tage gehungert hatten, war die Fieberwirkung der Plättchen nicht abgeschwächt, sondern eher verstärkt, während die bisher untersuchten aseptischen Fieber im Hungerzustand nicht zustande kamen. Da das einer der Hauptunterschiede zwischen aseptischem und bakteriellem Fieber ist, ist also das Plättchenfieber dem infektiösen Fieber durchaus vergleichbar. (23) Nach TOCANTINS' (97) Beobachtungen treten bei thrombopenischen Tieren und Menschen mit einer chronischen Thrombopenie über Jahre mäßige Erhöhungen der Körpertemperatur ($1 - 2^{\circ}\text{C}$) regelmäßig auf.

Weitere Untersuchungen FREUND'S zeigten, daß Plasma auch ohne Gerinnung durch Zerfallsprodukte der Plättchen vasokonstriktorische Eigenschaften annimmt und daß vor der Ausbildung der vasokonstriktorischen Wirkung eine nur kurze Zeit nachweisbare (nicht immer auftretende) vergängliche, vasodilatierende Wirkung auftritt. LE SOURD und PAGNIEZ (60) haben aus Plättchen, die sie aus Oxalatplasma isolierten und durch Schlagen oder destilliertes Wasser zerstörten, eine Lösung gewonnen, deren intravenöse Injektion bei Kaninchen eine starke Blutdrucksenkung bewirkte, die durch plättchenfreies Plasma nicht hervorgerufen werden konnte. Ähnliche Versuche (24) an isolierten Froschherzen gaben Kurven, die sich von denen bei schwacher Digitalisvergiftung nicht unterschieden.

KÖNIG (54) stellte fest, daß Kernzerfallsprodukte die gleiche Wirkung haben wie die bei der Defibrinierung entstandenen Frühgifte, und fasste die Intermediärprodukte als Ursache der postoperativen Thrombose auf. (Wahrscheinlich wirken die Kernzerfallsprodukte plättchenzerstörend. Dadurch wird die vasoaktive Substanz frei und erzeugt die bekannten Erscheinungen.)

Daß nichtgeronnes Blut und zirkulierendes Plasma keine vasoaktive Wirkung entfaltet, konnte von JANEWAY und Mitt. (49) gezeigt werden. HIROSE (39) konnte nachweisen, daß die Stärke der vasokonstriktorisches Wirkung des defibrinierten Blutes der Zahl der Plättchen im zirkulierenden Blut etwa proportional ist. Blut mit Plättchenzahlen, die weit unter der Norm lagen, zeigte nur geringe oder gar keine vasokonstriktorisches Wirkung auf isolierte Arterienringe.

Dies, wie die zusammenziehende Wirkung zerfallener Plättchen bezw. von Plättchenextrakten (94, 82) und die Kapillarkontraktion nach Milzextirpation führten zur Ansicht, daß die Thrombozyten ein den Kapillartonus beeinflussendes Hormon enthalten (10, 52, 53, 90, 94) bezw., daß sich die Milz bei ihrer Kontrolltätigkeit über die Kapillargefäße der Plättchen bedient. (10). (41) HITTMAYER (42) schrieb, daß die Plättchen außerdem noch einen Blutdrucksenkenden Faktor enthalten sollen, so daß Parallelen zwischen ihrer Zahl und der Höhe des arteriellen Druckes gezogen wurden. Hypertoniker sollen mehr, Hypotoniker weniger Plättchen haben als der normale Mensch. (82) Bei Nierenkranken waren keine Beziehungen zwischen Thrombozytenzahl und Blutdruck festzustellen. Bei den angeführten Befunden und bei den Schwankungen des Kapillartonus, wie sie bei Thrombopenie festgestellt wurden, mag nach HITTMAYER (42) der kontraktionsfördernde Einfluß der Blutplättchen auf die glatte Muskulatur der Gefäße eine Rolle spielen.

Serotonin:

RAPPORT, GREENE und PAGE (75, 76) kristallisierten aus großen Mengen Rinderserum die vasokonstriktorisches Substanz aus und stellten verschiedene Eigenschaften fest. Als Namen für den Komplex schlugen sie "Serotonin" vor. Der kristalline Komplex hat nun folgende Eigenschaften:

Schmelzpunkt: 212 - 214° F

Löslich in Wasser und Essigsäure.

Unlöslich in Ethanol, Azeton, Pyridin, Chloroform, Äther und Benzin.

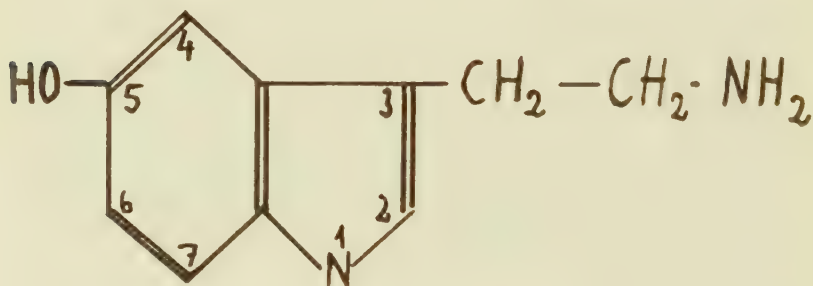
Keine Lichtdrehung.

Farbreaktionen: Positiv Hopkins-Cole, Ehrlich, Folin.

Die Farbreaktionen und das Ultraviolett-Spektrum wiesen auf einen

Indolkern in der Struktur hin.

In weiteren Untersuchungen kam RAPPORT (77) zu folgenden Ergebnissen: Die kristalline vasokonstriktorische Substanz, die aus Rinderserum isoliert worden war, zeigte sich als ein Komplex aus equimolekularen Teilen von Kreatinin, Schwefelsäure und einem Indolderivat. Letzteres wurde in sein Pikrat übergeführt, dessen Analyse die empirische Formel, $C_{10}H_{14}O_2N_2$, welche durch Abziehen des Kreatins ($C_4H_7ON_3$) von der Formel des Komplexes ($C_{14}H_{21}O_3N_5$) erhalten worden war, erhärtete. Die Befunde der Farbreaktionen und des UV-Spektrums wiesen auf die Gegenwart eines 5-Hydroxy-Indolkerns hin. Es wurde nun für das aktive Prinzip die Formel 5-Hydroxy-Tryptamin ($C_{10}H_{12}ON_2$) vorgeschlagen.



5-Hydroxy-Tryptamin = Serotonin.

Weiters schlug RAPPORT vor, den Namen "Serotonin" nur für die pharmakologisch wirksame Indolbase zu verwenden. Der in den Plättchen enthaltene Komplex wäre dann "Serotonin-Kreatinin-Sulfat."

RAND und REID (74) wiederholten Rapport's Verfahren, um festzustellen, ob die von Rapport auskristallisierte Substanz auch wirklich für die vasokonstriktorische Aktivität des Serums verantwortlich ist. Sie verwendeten einerseits Serum, das aus höchstzentrifugiertem Plasma hergestellt war, andererseits Serum aus plättchenreichem Plasma und erzielten eindeutige Resultate: Aktive Präparate wurden nur aus jenen Seren erhalten, die aus Vollblut oder plättchenreichem Plasma herge-

stellt worden waren. Andererseits ergab Serum aus plättchenfreiem Plasma Präparate, die fast keine Aktivität zeigten. Diese Resultate zeigen, daß das Erscheinen von Rapport's Serotonin im Serum von der Gegenwart der leichteren Elemente des Blutes, wahrscheinlich der Plättchen, zur Zeit der Gerinnung abhängt. Sie weisen auch darauf hin, daß die pharmakologische Wirkung des Serums bei den erwähnten Versuchsobjekten von ein und der selben Substanz herrühren.

BRACCO und CURTI (9) erbrachten den Beweis, daß das Serotonin tatsächlich aus den Blutplättchen stammt. Sie stellten durch fraktionierte Zentrifugierung in einer gekühlten Zentrifuge Plättchen her, die frei von Plasma und anderen Blutelementen waren. Aus diesen Plättchen gewannen sie ein Substrat, dessen chromatographischer Streifen und dessen ultraviolettes Absorptionsspektrum mit denen des Serotonin identisch waren. Bei folgender Alkalizugabe wurde das Spektrum den gleichen Veränderungen unterworfen, wie sie bei Serotonin entstehen. Bei Zugabe von Pikrinsäure in wässriger Lösung bildeten sich die typischen Kristalle in Form von gelbroten Rosetten. Diese Fraktion der Plättchenextrakte war sehr aktiv und bewirkte: a, Kontraktion von isoliertem Meerschweinchendarm, b, Kontraktion des isolierten Rattenuterus, c, Konstriktion von kleinen Gefäßen in Präparaten vom Mesoappendix der Ratte, d, bedeutende Verkürzung der Blutungszeit, sogar, wenn den Tieren vorher Heparin injiziert worden war.

In späteren Untersuchungen gelang es den gleichen Autoren auch aus Menschen- und Hundeplättchenextrakten eine Fraktion zu isolieren, welche alle spektrophotometrischen, chemischen und biologischen Eigenschaften des 5-OH-Tryptamins hatten. Ferner stellten sie fest, daß der Gehalt an 5-OH-Tryptamin in der Regel ca. 100 γ pro 1 Gramm frischer Plättchen vom Menschen ist, bei der Ratte etwa 4 - 5 mal größer.

ERSPAMER und OTTOLENGHI (15) berichteten, daß Alkohol- und Azetonextrakte der hinteren Speicheldrüsen von "*Octopus vulgaris*" und "*Eledone moschata*" die Diurese bei Ratten und anderen Säugern, einschließlich Menschen, hemmen. Die gleichen Ergebnisse bekamen sie mit Hautextrakten von "*Discoglossus pictus*". Die antidiuretische Wirkung dieser Extrakte beruht auf dem Gehalt an "Enteramin". Dieses Enteramin ist das 5-OH-Tryptamin, also die gleiche Base wie das Sero-

tonin und ist als spezifischer, hormonaler Regulator der intrarenalen Vasomotorik zu betrachten. Der Mechanismus der Enteramin-Antidiurese wird in einer Drosselung des afferenten Gefäßsystems des Glomerulus identifiziert.

In einer späteren Arbeit berichteten dieselben Autoren, daß sie mit synthetischem Enteraminpikrat die gleiche Wirkung wie mit den Rohextrakten beobachten konnten. Als kleinste diuresehemmende Dosis gaben sie 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht an. Bei Vergleichsuntersuchungen mit Enteramin und Serotonin-Kreatinin-Sulfat mit equimolekularen Dosen kamen sie zu übereinstimmenden Ergebnissen. (16)

ERSPAMER (17) zeigte, daß die Verringerung des Urinflusses mit einer gleichzeitigen, obwohl weniger intensiven und verlängerten Verringerung der Glomerulusfiltrationsmenge und des renalen Plasmaflusses zusammentrifft. Da eine Hypotonie ausgeschlossen werden kann, müssen die obigen Veränderungen der Nierenzirkulation und Funktion notwendigerweise auf eine Konstriktion des afferenten Glomerulusgefäßes zurückgeführt werden, mit **daraus** folgendem Nachlassen des intraglomerularen hydrostatischen Druckes und der Durchblutung der peritubulären Kapillaren.

Daraus folgte ERSPAMER, daß die Wirkung von hohen Dosen Enteramin zuletzt eine teil- und zeitweise Ausschaltung der Niere aus der allgemeinen Zirkulation hervorrufen würde. Als Folge dieser Ausschaltung müßten verschiedene Phänomene auftreten:

1. Vollständigerer Stoffwechsel, als Folge des längeren Verweilens im Kreislauf von Substanzen, welche, obwohl sie im Organismus umgesetzt werden können, in der Regel dank ihrer prompten renalen Ausscheidung größtenteils unverändert ausgeschieden werden.
2. Größere akute Toxizität bestimmter Substanzen, die in der Regel vom Organismus schnell ausgeschieden werden.
3. Geringere akute Toxizität von anderen Wirkstoffen, welche ernstere Schäden der Nieren als Ausscheidungsorgan bewirken, die jedoch auch allgemeintoxische Syndrome hervorrufen, welche aber gegenüber der Nierenschädigung nicht von großer Bedeutung sind.

Letzteres Phänomen konnte bewiesen werden. Der Verlauf der akuten letalen Sublimatvergiftung bei der Ratte kann durch wiederholt subkutane

Enteramininjektionen insofern beeinflußt werden, daß der Tod bei der Mehrzahl der Tiere verzögert wird und daß etwa 20 % der Tiere die Vergiftung überleben.

KÜHNAU (58) brachte in einem Vortrag, der bedauerlicherweise nur als Zusammenfassung ohne einen Teil der für das Problem wichtigen Ausführungen veröffentlicht wurde, neue Gedanken. Das Serotonin, welches auch in der Magen- und Darmwand enthalten sein soll, bewirkt eine sofortige Vasokonstriktion am Orte der Blutung, die auf diese Weise beschleunigt zum Stillstand gebracht wird, gleichzeitig aber auch eine analoge Verengerung der Nierengefäße, speziell der Glomerulusarteriolen, die zu zeitweiliger Anurie führt und so einen bei schweren Blutverlusten wertvollen Schutz gegen Wasserverluste mit dem Harn gewährt.

Wie uns Privatdozent HARTENBACH berichtete, führte Professor KÜHNAU aus, daß das Serotonin eine antagonistische Wirkung zum Histamin haben soll und daß es mitbestimmend für den Gefäßtonus sein soll. In der dem Vortrag folgenden Diskussion zwischen KÜHNAU und HARTENBACH wurde die Frage ventiliert, ob das Serotonin auch eine postoperativ den Kreislauf stabilisierende Wirkung haben könnte, was von KÜHNAU als sehr wahrscheinlich bezeichnet wurde.

III. Methodik

Bei den Untersuchungen der Blutplättchenzahlen wurde die Methode nach FONIO (18, 19) verwendet. Bei dieser Methode muss man im allgemeinen mit einer Fehlerbreite von 10-15% rechnen. Es gibt auch genauere Methoden, jedoch kommt keine unter eine Fehlerbreite von 6%. Diese Methoden sind ausserdem sehr kompliziert und eignen sich überhaupt nicht für täglich mehrmalige Untersuchungen bei schwerstkranken Patienten. (Intravenöse Blutabnahme etc.) Ausserdem erscheint es zweifelhaft, ob die direkten Methoden wirklich den indirekten hinsichtlich der Genauigkeit vorzuziehen sind. Es bleibt immerhin zu bedenken, dass die Plättchen bei verschiedenen Zuständen, so auch nach Operationen, eine erhöhte Zerfallsgeschwindigkeit aufweisen (54) und sich diese bei dem längeren Stehen in der Kammer, das bei allen direkten Methoden unerlässlich ist, insofern auswirken kann, dass man eine Anzahl zerfallener Plättchen nicht mehr mitzählen kann. Dagegen erscheint es unmöglich, dass die sehr labilen Plättchen in der kurzen Zeit, die zwischen Abnahme des Blutes bis zum Trocknen des Ausstriches (etwa 15-30 Sekunden) vergeht, zerfallen können. Bei richtiger Technik des Ausstreichens kann man es vermeiden, dass die Plättchen ungleichmässig auf dem Präparat verteilt werden.

Die Zählung der Plättchen in den Präparaten erfolgte wie allgemein üblich mittels des Ehrlich'schen Okulars an verschiedenen Stellen des Präparats. Die Zählung der Erythrozyten erfolgte in der üblichen Weise durch Auszählung in der "Neubauer'schen Zählkammer". Es wurde nicht, wie von einigen Autoren als richtig bezeichnet, nur das Verhältnis der Plättchen zu den Erythrozyten (X Plättchen pro 1000 Erythrozyten) angegeben, sondern immer die absolute Plättchenzahl errechnet und angegeben. Wir sind der Ansicht, dass die Zahl der Plättchen unabhängig von der Zahl der Erythrozyten selbständig reguliert wird.

Die Tatsache, dass täglich zahlreiche Blutabnahmen vorgenommen wurden, und zwar immer durch die gleiche Person, bei welchen stets ein genau festgelegter Rhythmus eingehalten wurde, und die sehr genau ausgeführten Zählungen berechtigten zu der Annahme, dass die Fehlerbreite unter 10 % lag. Vorgenommene Vergleichsuntersuchungen stützen diese Annahme.

Die Blutabnahmen wurden stets zu der gleichen Zeit und zwar um 8 Uhr, 13 Uhr und 18 Uhr vorgenommen. Begonnen wurde damit bei jedem Patienten am Tag vor der Operation, so dass fast immer vier Voroperationswerte vorlagen. Während der Operation wurden keine Untersuchungen vorgenommen. In dieser Weise wurden die Untersuchungen bis etwa zum 7. Tag post operationem (p.op.) durchgeführt, je nach Befinden des Patienten länger oder kürzer. Das Erreichen der durch viele Veröffentlichungen bekannten Regenerationsthrombozytose wurde nicht abgewartet, jedoch konnte der Beginn des Anstiegs in fast allen Fällen beobachtet werden.

Nach HORVATH (43) erhält man bei den Untersuchungen nur dann reelle Werte, wenn die Blutabnahme im Liegen erfolgt. Die Richtigkeit dieser recht unwahrscheinlichen Behauptung wurde nicht nachgeprüft, jedoch ist diese Fehlerquelle, wenn dies tatsächlich richtig wäre, bei unseren Untersuchungen ausgeschlossen, da die Patienten immer lagen.

Im Literaturteil wurde ausführlich auf die hormonellen Einflüsse auf die Plättchenzahlen, wie sie im Ablauf des menstruellen Zyklus bei der Frau auftreten, hingewiesen. Um diese bedeutende und nicht zu unterschätzende Fehlerquelle auszuschliessen, wurden unsere Untersuchungen nur an Männern ausgeführt.

Bei allen Operationen kam eine Lachgas - Sauerstoff ($N_2O:O_2$) - Curare-Narkose nach Einleitung durch ein Barbiturat zur Anwendung. Alle Patienten wurden prophylaktisch mit dem Antikoagulantium - "Thrombodym" (Hersteller: C.F. Asche & Co., A. G., Hamburg) (31) behandelt. Thrombodym hat keine Wirkung auf die Blutplättchen und bewirkt keine Veränderungen der Plättchenzahlen. Patienten, vor allem Karzinomträger, deren Serumeiweisskörper eine starke Verschiebung zugunsten der Globulinfractionen aufwiesen, bekamen vor und nach der Operation Dauertropfinfusionen von Humanalbumin ("Humanalbumin Behring"). In einigen Fällen konnte dabei insofern eine Unverträglichkeit beobachtet werden, dass es trotz langsamster Applikation zu einer Verringerung der Plättchen im Blute kam und zugleich Fieber, in einzelnen Fällen Schüttelfrost (Freund'sche Frühgifte?) auftraten. Es ist anzunehmen, dass es sich bei diesen Fällen um allergische Reaktionen handelte.

IV. Ergebnisse

A.

Nach den Operationen konnte ein ganz typisches Verhalten der Blutplättchenzahlen beobachtet werden, das von den bisher in der Literatur beschriebenen Beobachtungen grundsätzlich verschieden ist.

Von 20 zur Untersuchung gelangten Patienten stiegen die Plättchenzahlen bei 16 Patienten nach der Operation um durchschnittlich 54 % an. Bei 14 Patienten wurde das Maximum innerhalb der ersten 10 Stunden, bei zwei Patienten erst nach 20 Stunden erreicht. Bei drei Patienten wurde ein Absinken der Plättchenzahlen festgestellt, während ein Patient (Panzerherzoperation) gar keine wesentliche Veränderung zeigte.

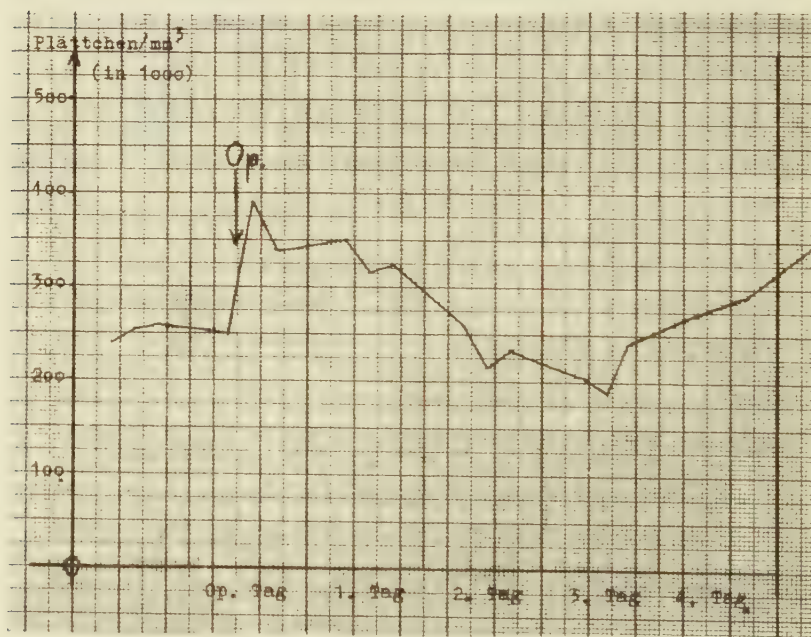


Abb. 2 Typischer Verlauf der Plättchen-kurve nach einer Operation (Cholezystektomie)

Bei dem einen Patienten, der gleich nach der Operation ein Absinken der Zahl zeigte, folgte schon nach einigen Stunden ein Anstieg bis etwa 20 % über die Voroperationswerte. Dieser Patient wurde in Lokalanästhesie operiert (Hernia inguinalis). Die Plättchenzahlen zeigten bei ihm nach der Operation drei Tage lang beträchtliche Tagesschwankungen.

Der Anstieg der Plättchen hielt i. a. zwei Tage an, d.h. die Zahlen sanken zuerst nur ganz allmählich um dann i. a. am 2. Tag p.op. stärker abzufallen und tiefere Werte zu erreichen. Von 15 Patienten zeigten 10 zwischen dem 2. und 4. Tag p.op. Minimalzahlen, die durchschnittlich um 18 % unter den Voroperationswerten lagen. Bei 3 Patienten sanken die Plättchenzahlen zwar stark ab, erreichten aber nicht die Voroperationswerte. (Siehe Abb. 2,3 und 4)

In Abb. 2 ist der typische Verlauf einer Plättchenkurve nach einer größeren Operation (Cholezystektomie) wiedergegeben. Auf dieser Kurve ist der Beginn des Anstiegs zur Regenerationsthrombozytose zu sehen, der schon sehr bald eintrat, da der Patient sich sehr schnell erholte. In den Abb. 3 und 4 ist die Phase der tieferen Werte unter den Voroperationswerten nicht zu erkennen, da sich die Kurven hier so überlagern, daß bei einigen schon der Wiederanstieg beginnt, wenn die anderen noch nicht den Tiefpunkt erreicht haben.

Nachdem die Plättchenzahlen zwischen 2. und 4. Tag p.op. ihr Minimum erreicht hatten, begannen sie zuerst allmählich und nach einigen Tagen steiler zu steigen. Die Untersuchungen wurden aber nicht so weit fortgesetzt bis das Maximum der Regenerationsthrombozytose (zwischen 7. und 12. Tag o.op.) erreicht wurde, da diese Erscheinung in der Literatur ausreichend beschrieben wurde und allgemein bekannt ist.

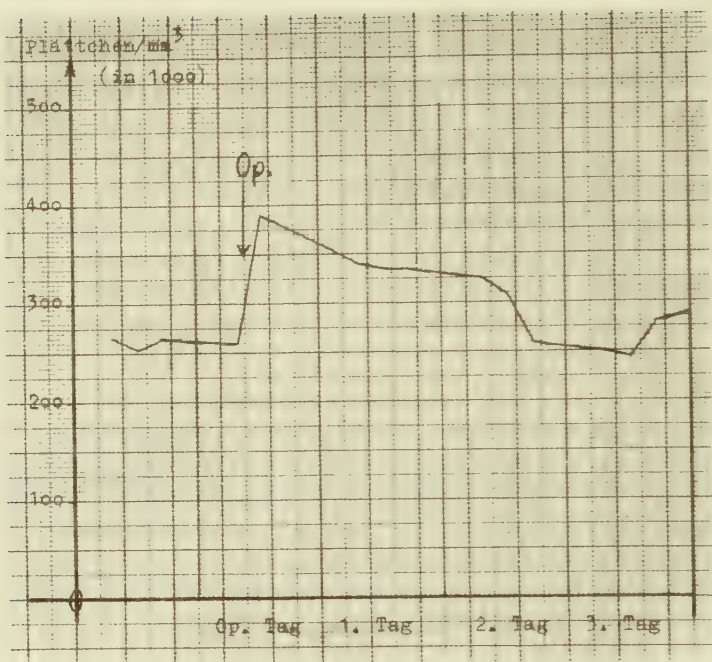


Abb. 3 Blutplättchenkurve, zusammengefaßt aus fünf ähnlich verlaufenden Kurven. Die Patienten zeigten einen besonders guten Heilungs- und Genesungsverlauf.

Kurze Krankengeschichte der Patienten, deren Plättchenkurven in Abb. 3 zusammengefaßt wurden:

K.M., 63 J. in gutem AZ und EZ. Chron. Cholezystitis mit Cholelithiasis, Ikterus recidivans. 1. Operation: Cholezystektomie. Beste Heilung und Genesung, Patient stand am 3. Tag selbst auf.

2. Operation nach 4 Wochen: Entfernung einiger Konkremeute aus Choledochus, Choledocho-Duodenostomie. Ebensogutes Überstehen der Operation wie das erstmal.

St. J. 33 J. in reduz. EZ. Chron. Cholezystitis, chron. Appendicitis. Operation: Cholezystektomie und (auf Wunsch) Appendektomie. Nach der Op. beste Kreislaufverhältnisse. Komplikationsloser Heilungs- und Genesungsverlauf.

L.A. 42 J. reduz. AZ und EZ. Vor 7 Jahren Leberabszess, 4-mal Operation. Seither Gallenfistel. Bei einer vorhergegangenen Op. erwies sich eine Gallengangsplastik als unmöglich.

Operation; Einlegen eines Plexi-rohres vom Dünndarm durch den Fistelgang durch die Leber nach außen. Patient hat die sehr schwere Op. gut überstanden, Kreislauf gut. Genesung geht erfreulich vor sich, allerdings wird EZ immer schlechter. Am 6. Tag plötzliche Verschlechterung. Am 7. Tag im Zustand allgemeiner Schwäche Exitus.

M. G. 50 J. in gutem AZ. Fünfjährige Anamnese eines Ulcus duodeni. Operation: Magenresektion nach Billroth I. Bestes Überstehen der Op. Guter Genesungsverlauf. Am 3. Tage stärkere Blutung, die nach entsprechender Medikation schnell steht und sich in einem kurzen Plättchenanstieg ausdrückt.

Kurze Krankengeschichten der Patienten, deren Plättchenkurven in Abb. 4 (s. S. 38) zusammengefasst wurden:

H.F. 56 J. in reduz. EZ. ausreichendem AZ. Seit zwei Jahren Magenbeschwerden, die seit zwei Monaten schlimmer wurden. Cardia-Ca mit Übergreifen auf Oesophagus. Operation: Transthorakale Resektion des Magens und terminolaterale Oesophago-Gastrostomie. Patient hat Op. gut überstanden, der Heilungsverlauf war komplikationslos, Entlassung schon nach 20 Tagen.

B.M. 70 J. in ausreichendem AZ und EZ. Seit Monaten Leistungsmin- derung, Appetitlosigkeit, Brechreiz und später Erbrechen. Operation eines stenosierenden Magen-Ca (Antrum) durch Resektion nach Billroth II und retrocolische Anastomosierung. Patient hat Operation bestens überstanden, darf nach einer Woche außer Bett und nach 20 Tagen nach Hause.

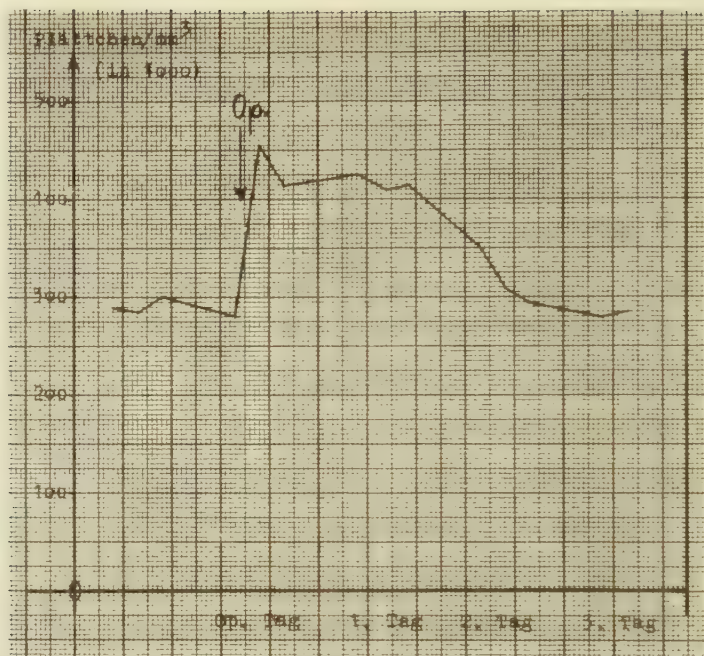


Abb. 4 Plättchenkurve, zusammengefasst aus drei ähnlich verlaufenden Kurven. Es handelte sich um besonders schwere Operation von Karzinomen. Die Patienten zeigten einen vorbildlichen Heilungsverlauf.

G.H. 64 J. in gutem EZ und AZ. mäßige Herzinsuffizienz. Ulceriertes Cardia-Ca. Operation: Radikaloperation mit Oesophago-Gastrostomie transthorakal. Optimaler Heilungsverlauf. Beste Kreislaufverhältnisse. Am 9. Tag p.op. Exitus nach Herzschlag.

B

Die Untersuchungen KOLLER'S (56) über das Verhalten der Blutplättchenzahlen nach ACTH-Injektionen wurden nachgeprüft und die Beobachtungen vollkommen bestätigt. Es wurden vier Patienten untersucht. Nach der Applikation des Mittels kam es innerhalb von ein bis zwei Stunden zu einem kurzen Absinken der Plättchenzahlen um durchschnittlich 12 %. Dann folgte ein steiler Anstieg bis zu einem Maximum von durchschnittlich 46 % über den Werten vor der Injektion. Nach 24 Stunden waren nach einem relativ schnellen Abfallen die Ausgangswerte wieder erreicht.

C

Bei dem Vergleich der Plättchenkurven mit dem postoperativen Heilungs- und Genesungsverlauf konnten interessante Beobachtungen gemacht werden. Patienten, die die Operation gut überstanden hatten, deren Heilungsverlauf gut war und die sich zusehends erholten und bald aufstehen konnten, zeigten ein übereinstimmendes Verhalten der Plättchenkurven, (siehe Abb. 3 und 4). Dagegen sank bei jenen Patienten, die die Operation ausgesprochen schlecht überstanden hatten, die Plättchenzahl im Laufe des Vormittags des 1. Tages p.op. rapide ab. (Siehe Abb. 5) Etwa parallellaufend mit dem Plättchenabfall verschlechterte sich das ganze Zustandsbild der Patienten. Im Laufe des Nachmittags bis Abends kamen sie dann ad exitum.

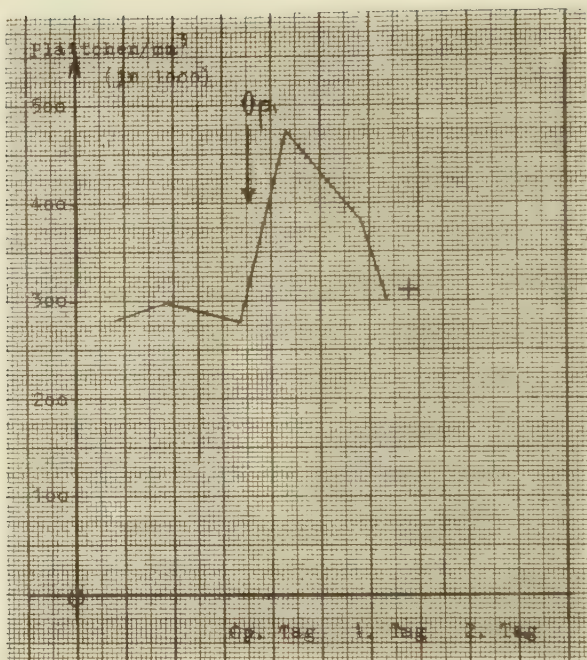


Abb. 5 Plättchenkurve, zusammengefaßt aus zwei fast genau gleichverlaufenden Kurven. Es handelte sich um schwere Operationen von Karzinomen. Patienten überstanden die Operation schlecht. Exitus am 1. Tag p. op.

Kurze Krankengeschichten der Patienten, deren Plättchenkurven in Abb. 5 zusammengefasst wurden:

B.M. 74 J. in altersgemäßen AZ. Kurze Anamnese eines Rectum-Ca. Zwei Wochen vorher Anlegen eines Anus praeter. Operation: Rectum-amputation nach Hochenegg mit Teilresektion der Prostata. Im Laufe des Vormittags des 1. Tages p.op. fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Cyanose, Arrhythmie. Trotz intensivster Bemühungen bessert sich der Zustand auch nachmittags nicht. Patient kommt gegen abend ad exitum.

Sch. A. 51 J. in mäßigem AZ. Herzinsuff. mit Vorhofflimmern, kompensiert. Die Radikaloperation des Oesophagus-Ça hat Patienten sehr mitgenommen, jedoch ist er am Morgen des 1. Tages p.op. relativ frisch. Im Laufe des Vormittags fortschreitende Verschlechterung des Zustandes. Unaufhaltsame Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse. Exitus am 1. Tag p.op. abends.

D

Vergleiche der Plättchenzahlen und der Plättchenkurve nach der Operation und der Kreislaufverhältnisse führten zu gar keinen Ergebnissen. Weder bei dem Vergleich mit der Fieber- oder Pulscurve noch durch die Ergebnisse der klinischen Beobachtung konnten irgendwelche Anhaltspunkte gefunden werden, die dafür sprächen, daß irgendwelche Beziehungen der Blutplättchen zu den Kreislaufverhältnissen anzunehmen sind. Wenn die Blutplättchenkurve auch nur die vorhandenen Plättchen anzeigt, so kann man trotzdem aus ihr Aufschlüsse über das Ausmaß des Plättchenzerfalls bekommen. Nach der Annahme KÜHNAU'S (58) müßte im Anschluß an eine Operation Serotonin vermehrt freierwerden und sich bei der Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse mitbeteiligen. Es konnte aber im Gegenteil beobachtet werden, daß die Kreislaufverhältnisse nach rapidem Plättchenabfall, also vermehrtem Zerfall, besonders schlecht waren. (Siehe Abb. 5)

V. Diskussion.

A

Die bisher beschriebenen Untersuchungen über das Verhalten der Blutplättchen nach Operationen zeigten ziemlich übereinstimmend ein sofortiges Abnehmen der Plättchen nach der Operation. (46, 47, 54, 65, 91) Im Gegensatz dazu wurde durch unsere Untersuchungen gezeigt, daß bei fast allen Patienten die Plättchenzahlen stark ansteigen. Es taucht also die Frage auf, wie man diese so extrem voneinander abweichenden Beobachtungen erklären kann.

ROCHE, THORN und HILLS (79) beschrieben die gleichlaufende Reaktion der eosinophilen Leucozyten auf den "stress" der Operation und der ACTH-Injektion. In beiden Fällen kommt es zu einem rapiden Sturz der Eosinophilen. Nach der Operation erfolgt der Wiederanstieg zwischen dem ersten und dritten Tag p.op. (79, 100), nach der ACTH-Injektion schon nach 10 bis 20 Stunden. KOLLER und ZOLLIKOFER (56) berichteten über das Verhalten der Blutplättchen nach ACTH-Injektionen und fanden, daß die Plättchen zunahmen. Das Maximum der Plättchenzahlen fanden sie 6 Stunden nach der Injektion, während die Eosinophilen ihren Tiefpunkt schon zwei Stunden früher erreichten. Bei einem Fall von Morbus Addison fanden sie keine Zunahme der Plättchen. Die Beobachtungen hinsichtlich der Blutplättchen wurden von uns nachgeprüft und voll bestätigt. (Siehe unter B)

Damit ist es gesichert, daß im Rahmen der Reaktion der NNR auf den Stress (Adaptationssyndrom) das Knochenmark zu vermehrter Blutplättchenproduktion angereizt wird. Die Anzahl der im Blut vorhandenen Blutplättchen ist also nach der Operation abhängig von dem Verhältnis zwischen vermehrtem Plättchenverbrauch und vermehrter Plättchenproduktion. Falls man das Vorhandensein einer NNR-Insuffizienz ausschließt, ergeben sich demnach zwei Möglichkeiten für die Erklärung der unterschiedlichen Beobachtungen über das postoperative Verhalten der Plättchen:

1. Vermehrter Verbrauch. Es ist durchaus möglich, daß durch den Einfluß des Äthers bei der Äthernarkose gewisse Stoffe gelöst in das Blut gelangen, die die Plättchen zum Zerfall bringen, oder daß der Äther auf die so labilen Plättchen selbst einwirkt und sie direkt zum Zerfall bringt. Im Literaturteil wurden die mannigfaltigen Ursachen des Plättchenzerfalls ausführlich geschildert.

Das in den angeführten Veröffentlichungen (46, 47, 54, 65, 91) beschriebene Absinken der Plättchenzahlen wäre dann so zu erklären, daß der bei der Operation aufgetretene Plättchenverbrauch zusammen mit dem durch den Äther hervorgerufenen Plättchenzerfall so stark ist, daß das Knochenmark nicht in der Lage ist, diesen Verlust vollkommen auszugleichen. Da bei den von uns untersuchten Patienten nie Äther zur Verwendung kam, sondern immer die in Teil III. beschriebene Narkose gemacht wurde, wäre das von uns beobachtete Ansteigen der Plättchen-

zahlen so zu erklären, daß die im Rahmen des Adaptationssyndroms vermehrte Plättchenproduktion den bei der Operation aufgetretenen Plättchenverbrauch mehr als ausgleichen kann.

2. Eine zweite Erklärungsmöglichkeit ist folgende:

Durch die viel tiefere Äthernarkose kommt es zu einer Hemmung im vegetativen Nervensystem. Die Reizung und damit auch die Reaktion der NNR ist im Verhältnis zu der wirklichen Stärke des Eingriffs (Stress) zu gering. Das Knochenmark wird nur relativ schwach gereizt. Dadurch kommt es nur zu einer Mehrproduktion an Plättchen, die geringer ist als der aufgetretene Verbrauch, und folgend zu einem Absinken der Plättchen. Im Gegensatz dazu kommt es bei der sehr oberflächlichen Narkose, die bei den von uns untersuchten Patienten angewendet wurde (die Spannung wurde durch Curare aufgehoben), nicht zu dieser Hemmung. Dadurch kommt es zu einem dem Eingriff entsprechenden Stress und zu einer entsprechenden Reaktion der NNR, in deren Ablauf das Knochenmark so stark gereizt wird, daß die Plättchenproduktion über den Verbrauch überwiegt. Das trotz dieser angenommenen Hemmung bei Äthernarkose auftretende starke Absinken der Eosinophilen kann man damit erklären, daß die Eosinophilenreaktion, wie THORN (96) schon beim ACTH-Test beobachten konnte, ein zu empfindlicher Anzeiger der NNR-Aktivierung ist. (Siehe Literaturteil S. 23 u. 24)

Das Absinken der Plättchenzahlen, das wir am 2. Tag p.op. beobachteten, fällt zusammen mit dem Wiederansteigen der Eosinophilen. Letztere Erscheinung wurde von ROCHE und Mitarbeitern (79) mit einer Verminderung des Stress, angezeigt durch die klinische Besserung, erklärt. In einigen Fällen hielten sie es aber für möglich, daß eine vorübergehende Schwäche oder Hemmung der Hypophyse vorliegt. In gleicher Weise läßt sich auch das Absinken der Blutplättchenzahlen erklären.

Die Erscheinung, daß anschließend (3. bis 5. Tag p.op.) die Plättchenzahlen i.a. niedriger als die Ausgangswerte vor der Operation waren, ist mit dem noch anhaltenden vermehrten Verbrauch zu erklären. Die Regenerationsthrombozytose (Maximum 7. bis 12. Tag p.op.) beginnt erst nach Aufhören des vermehrten Verbrauchs und ist zu den allgemeinen Regenerationsvorgängen zu zählen, was ja schon daraus zu ersehen ist, daß sie umso früher eintritt und umso früher beendet ist, je leichter der Eingriff war.

Wir deuten also die gleich nach der Operation auftretende Plättchenvermehrung als Reaktion, die im Rahmen des Adaptationssyndroms auftritt und über die NNR gesteuert wird. Das bei unseren Patienten gefundene Verhalten der Plättchenzahlen ist sicher als das beste, um nicht zu sagen physiologische Verhalten bei dem eigentlich unphysiologischen Vorgang eines chirurgischen Eingriffs zu betrachten.

Über das Verhalten der Plättchenzahlen nach Operationen, die in Lokalanästhesie ausgeführt wurden, können wir an Hand des einen untersuchten Falles nichts aussagen. Jedoch weisen sowohl die in verschiedenen Veröffentlichungen beschriebenen Beobachtungen (91 u. a.) als auch das Verhalten bei unserem Fall (siehe Teil IV. A.) darauf hin, daß möglicherweise eine Hemmung oder Verzögerung der NNR-Reaktion vorliegen kann.

B.

Die Ergebnisse bei der Untersuchung der Plättchenkurve nach ACTH-Injektionen sind vollkommen klar und decken sich mit den Ergebnissen KOLLER'S (56). Ob die Bestimmung der Plättchenkurve nach Thorntest diagnostisch von Bedeutung ist, kann an Hand der geringen Zahl untersuchter Patienten nicht gesagt werden. Man hat ja auch mit der Kurve der eosinophilen Leukozyten einen i. a. viel genaueren und markanteren Wert. Nach THORN (96) ist aber die Eosinophilenreaktion in manchen Fällen ein zu empfindlicher Anzeiger der NNR-Aktivierung. Es bleibt immerhin möglich, daß in solchen Fällen die Blutplättchenkurve genauere Werte liefert und so von diagnostischem Wert ist.

C.

Das in Absatz C des vorigen Teiles (IV. Ergebnisse) beschriebene Verhalten der Plättchenkurve und des klinischen Verlaufs kann man leicht erklären, wenn man annimmt, daß bei jenen Patienten mit schlechtem Verlauf und Ausgang (Siehe Abb. 5) eine relative NNR-Insuffizienz, die ja bei Karzinomkranken relativ häufig anzutreffen ist, bestand. Es kam bei ihnen nach dem Eingriff zwar noch zu einer Reaktion der NNR, jedoch war diese zu schwach. Dazu stellte sich dann noch nach etwa 20 Stunden eine vollkommene Erschöpfung der NNR ein, als deren meßbaren Ausdruck man das rapide Absinken der Plättchenzahlen findet, das auf der geringeren Produktion des Knochenmarks beruht.

D.

Genaue klinische Beobachtungen und Untersuchungen ergaben keinerlei Anhaltspunkte für eine eventuelle kreislaufstabilisierende Wirkung des Serotonins bei vermehrtem Plättchenzerfall. Im Folgenden soll besonders der Punkt diskutiert werden, wieviel Serotonin freierwerden müßte um die geringste konstriktorische Wirkung an den afferenten Glomerulusgefäßen der Niere zu verursachen. Daraus kann man Rückschlüsse über das allgemeine Verhalten im Organismus ziehen.

Ein Mensch von 65 kg Körpergewicht hat etwa 5 l Blut. (1/13 des Körpergewichts). Das spezifische Gewicht der Plättchen ist 1,05 (61), der Gehalt des Blutes an Plättchen 0,45 Vol. % (45,99). Aus diesen Angaben kann man errechnen, wieviel Gramm Plättchen in 5 l Blut enthalten sind, bzw. wieviel Plättchenmasse der Mensch insgesamt hat.

$$5000 \text{ (cm}^3) \cdot 0,45/100 = 22,5 \text{ (cm}^3 \text{ Plättchen)}$$

$$22,5 \text{ (cm}^3) \cdot 1,05 = 23,6 \text{ g Plättchen}$$

Der Mensch hat also etwa 23,6 g Blutplättchen.

Nach BRACCO und CURTI (9) ist der Gehalt an 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) beim Menschen i. a. 100 γ pro 1 g frischer Plättchen.

In 23,6 g Plättchen sind demnach $2360 \gamma = 2,36 \text{ mg}$ Serotonin enthalten.

Nach ERSPAMER und OTTOLENGHI (16) ist die geringste diuresehemmende Dosis Enteraminpikrat 10 mg Substanz auf 1 kg Körpergewicht bei der Ratte. Bei Vergleichsuntersuchungen mit Serotonin-Kreatinin-Sulfat mit equimolekularen Dosen kamen sie zu übereinstimmenden Ergebnissen. In 10 mg Enteraminpikrat sind etwa 5 mg = 5000 γ 5-Hydroxytryptamin enthalten (Vergleich der Molekulargewichte).

Falls nun beim Menschen sämtliche im Blut vorhandenen Plättchen plötzlich zerfallen würden, dann würden aus den 23,6 g Plättchen 2360 γ Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin) frei. Das wären umgerechnet 36,3 γ Serotonin pro kg Körpergewicht.

Wenn man auch schwer Vergleiche über die pharmakologisch wirksamen Dosen bei Mensch und Ratte ziehen kann, so erscheint uns der Unterschied zwischen bisher festgestellter wirksamer Minimaldosis (5000 γ /kg) bei

der Ratte und höchstmöglicher Dosis bei Zerfall sämtlicher vorhandener Plättchen beim Menschen ($36,3 \gamma / \text{kg}$) doch zu groß, um daraus Schlüsse über die physiologische und patho-physiologische Wirkung des Serotonin zu gestatten. Wir halten es deshalb für verfrüht, das Serotonin für eventuelle Anurien nach Operationen verantwortlich zu machen. Zur Klärung der Frage müßten ausgedehnte Clearance-Untersuchungen vorgenommen werden, bei denen Dosen 5-Hydroxy-Tryptamin verwendet werden, die dem tatsächlich im Blut vorhandenen Serotonin ungefähr entsprechen.

Nach KÜHNAU (58) soll das Serotonin eine sofortige Vasokonstriktion am Orte der Blutung hervorrufen. Dies halten wir für außerordentlich unwahrscheinlich und glauben, daß der Vorgang folgendermaßen vor sich geht: Sofort nach der Verletzung der Gefäße ziehen sich diese auf Grund ihrer Elastizität etwas zusammen. Serotonin ist ja noch keines da, da die Masse der Plättchen noch intakt sind. Dann gerinnt das Blut, die Blutung kommt zum Stillstand. Bei dem Gerinnungsvorgang kann zuerst noch kein Serotonin frei werden, da das Hyalomer, in dem das Serotonin wahrscheinlich enthalten ist, quillt und sich erst allmählich vollständig im entstehenden Serum auflöst. Erst bei der Retraktion des im Gefäß sitzenden Gerinnsels kommt das Serotonin mit dem abgepressten Serum in so hoher Konzentration an die Gefäßwand, daß es eine Konstriktion des Gefäßes bewirken kann. Dadurch wird die Retraktion erleichtert und ein Ablösen des Gerinnsels verhindert. Die Konzentration des Serotonin im abgepressten Serum ist etwa doppelt so groß, wie sie es bestenfalls im Blut sein würde, wenn sämtliche Plättchen intravasal zerfallen würden, da die Menge des Serums, in dem das ganze Hyalomer gelöst ist, etwa die Hälfte des Blutes aus dem es entstanden ist, ausmacht.

Ferner halten wir es für sehr unwahrscheinlich, daß Serotonin nach einer Operation in größerem Maß in das zirkulierende Blut tritt. Denn ein großer Teil des Blutes, das bei dem Eingriff aus der Blutbahn verloren geht, wird abgetupft und abgesaugt. Damit ist aber auch das Serotonin weggenommen, denn es konnte noch gar nicht frei werden. Die Blutmengen, die im Operationsgebiet zur Gerinnung kommen, sind i. a. relativ gering. Außerdem kann das bei der Retraktion abgepreßte serotoninhaltige Serum nicht direkt in die Blutbahn treten. Falls größere Blutansammlungen im Operationsgebiet auftreten, dann ist es auch

schwer vorstellbar, wie das Serotonin ins Blut gelangen soll. Ein weiterer Punkt, der dagegen spricht, daß Serum nach der Operation in größerer Menge in das Blut kommt, ist folgender: Nach der Operation kommt es i. a. nur zu geringem Fieberanstieg. Der Fieberanstieg müßte aber sehr hoch sein, wenn vermehrt Plättchenzerfallsprodukte in das Blut gelangen, da in ihnen pyrogene Substanzen sind, die nach FREUND vielleicht sogar mit den vasoaktiven Substanzen identisch sind. (Siehe Literaturteil Seite 25.)

Für eventuell möglich halten wir die diuresehemmende Wirkung des Serotonins bei Zuständen, bei denen Plättchen in größerer Menge intravasal zerfallen. Außerdem kommt das Serotonin wahrscheinlich zur Wirkung bei kleinsten Gefäßdefekten, wie sie immer durch kleinste Traumen hervorgerufen werden. Nach neueren Vorstellungen bleiben am Orte eines kleinen Gefäß- oder Endotheldefektes sofort Blutplättchen haften. Diese bewirken eine sofortige Abdichtung und später wahrscheinlich über das Serotonin eine örtliche Konstriktion des Gefäßes. Auf diese Weise wird auch das Auftreten von petechialen Blutungen bei Thrombopenien und der positive Stauungsversuch bei Thrombozytopenien (um 100.000 Plättchen/mm³) leichter erklärlich.

Nach dem oben über die Konzentration des Serotonin im abgepressten Serum Angeführten kann man nicht annehmen, daß die geringen Konzentrationen von Serotonin, die bestenfalls im Gesamtblut nach der Operation auftreten können, noch irgend eine Wirkung am peripheren Gefäßsystem, besonders den Kapillaren ausüben können.

VI. Zusammenfassung

1. Untersucht wurde das Verhalten der Blutplättchen nach Operationen und ACTH-Injektionen.
2. Es wurden bei 20 Operierten Plättchenkurven aufgestellt und 4 Kurven nach ACTH-Injektionen bestimmt.
3. Bei 16 operierten Patienten wurde ein Ansteigen der Plättchenzahlen nach der Operation um durchschnittlich 54 % festgestellt.
4. In der Regel blieben die Werte bis zum Tag post operationem erhöht, um dann stärker abzufallen und niedrigere Werte zu erreichen, die um durchschnittlich 18 % unter den Voroperationswerten lagen.
5. Dieses Verhalten wird als richtige Reaktion auf den "stress" gedeutet.
6. Die Untersuchungen KOLLER'S und ZOLLIKOFER'S (56) über das Verhalten der Plättchenzahlen nach ACTH-Injektionen (Thorntest) wurden nachgeprüft und bestätigt.
7. Das bei einigen Patienten beobachtete sehr frühzeitige und rapide Abfallen der Plättchenzahl nach der Operation, dem nach einigen Stunden der Exitus folgte, wurde als Ausdruck einer Erschöpfung der Nebennierenrinde gedeutet.
8. Ein Zusammenhang zwischen Blutplättchenkurve und den postoperativen Kreislaufverhältnissen, der auf eine kreislauf-stabilisierende Wirkung des "Serotonin" schließen lassen würde, konnte nicht gefunden werden.
9. Es wurde versucht eine Erklärung für die normale Wirkungsweise des Serotonin zu geben.

Herrn Priv. Doz. Dr. W. HARTENBACH danke ich
für die jederzeit freundlich gewährte Unterstützung,
Herrn Prof. Dr. E. K. FREY für die Übernahme des
Referates.

VII. Literaturverzeichnis

1. Abrahamson, Harold. A.: The Elektrophoresis of the Blood Platelets of the Horse with Reference to their Origin and to Thrombus Formation. Journ. of. Exp. Med. 47, 677 (1928)
2. Arneth: Spezielle Blutkrankheiten, Münster 1936
3. Arneth, J.: Über das normale quantitative und qualitative Thrombozytenblutbild im Greisenalter. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 183, 564 (1939)
4. Bankow, Georg: Sexuelle Hormone in ihrem Einfluß auf die numerischen Veränderungen der Blutplättchen. Beitr. pathol. Anat. (Zieglers Beitr.) 88, 113 (1931)
5. Behrens, Heinz-Ulrich: Das Verhalten der Blutplättchen bei Muskelarbeit. Fol. haemat. (Lpz.) 39, 1 (1930)
6. v. Behring, Emil: Experimentelle Analyse und Theorie der anaphylaktischen und apotoxischen Vergiftung. Dtsch. med. Wschr. 40, 1857 (1914)
7. Bernstein, A.: Zitiert bei Tocantins (97)
8. Bizzozero, Julius: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. (Virchow's Arch.) 90, 261 (1882)
9. Bracco, M. und Curti, P. C.: The vasoconstrictor Factor of Platelets. Experientia 10, 71 (1954)

10. Brill, N.E. und Rosenthal, N.:
Treatment by Splenectomy of Essential
Thrombozytopenia. (Purpura haemorrhagica).
Arch. Int. Med. 32, 939 (1923)
11. Bull, C. G. und McKee, C. M.:
Zitiert bei Tocantins (97)
12. Deckwitz, Rudolf:
Studien über Blutplättchen. Fol.haemat.
(Lpz) 25, 153 (1920)
13. Demmer, Theo:
Blutplättchen im Senium.
Fol.haemat.(Lpz) 17, 141 (1922)
14. Ehrenberg, Charlotte:
Über einen Fall von essentieller Throm-
bopenie und seine Behandlung durch Milz-
extirpation. Monschr. f.Geb. u. Gyn.
51, 99 (1920)
15. Erspamer, V. und Ottolenghi, A.:
Antidiuretic Action of Small Doses of
Enteramine Extracts in the Rat. Experien-
tia 8, 31, 152 (1952)
16. Erspamer, V. und Ottolenghi, A.:
Antidiuretic Action of Pure Synthetic
Enteramine in Hydrated Rats.
Experientia 8, 232 (1952)
17. Erspamer, V.:
Influence of 5-Hydroxytryptamine (Enter-
amine) on the Course of the Acute Lethal
Sublimate Intoxication in the Rat.
Experientia 9, 186 (1953)
18. Fonio, Anton:
Über ein neues Verfahren der Blutplätt-
chenzählung. Dtsch. Zschr.f.Chir. 117,
176 (1912)
19. Fonio, Anton:
Im Handbuch d. norm. u. path. Physiol.
1928 Bd. 6. 387
20. Frank, E.:
Die essentielle Thrombopenie (Konstitutio-
nelle Purpura - Pseudo-Hämophilie) Berl.
klin.Wschr. 52, 454 (1915)

21. Freund, H.: Über das Kochsalzfeber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 65, 225 (1911)
22. Freund, H.: Studien über das Fieber durch Blutzerfall und Bluttransfusionen. Dtsch. Arch.f. klin.Med. 105, 44 (1912)
23. Freund, H.: Über das Fieber durch Blutplättchenzerfall. Dtsch. Arch.f.klin.Med. 106, 556 (1912)
24. Freund, H.: Über pharmakologische Wirkungen des defibrinierten Blutes. Arch.f.exp.Path. u. Pharm. 86, 266 (1920)
25. Frey, Hans C.: Thrombopoese und Immunität. Ein Beitrag zur Herkunft der grobdispersen Bluteiweiße und der Lehre der Antikörperbildung. Dtsch.Arch.f.Klin.Med. 162, 1 (1928)
26. Glanzmann, E.: Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter. Jahrbuch f. Kinderheilk. 83, 271, 379 (1916)
27. Gordonoff, T., Schütz, O. und Spycher, W.: Pharmakologische Untersuchungen des Natrium citricum. Zschr. f.d.ges.exp. Med. 74, 415 (1930)
28. Govaerts, P.: Zitiert bei Tocantins (97)
29. Gundermann: Thrombozyten bei malignen Tumoren. Münch.med.Wschr. 69, 764 (1922)
30. Gundermann: Zitiert bei Rosenbaum (80)
31. Hartenbach, Walter: Über die praktische Bedeutung der gebräuchlichsten Antikoagulatia in der Chirurgie. Münch.med.Wschr.97, 423 (1955)

32. Hartmann, Eugen: Beiträge zur Thrombozytengenesse bei niederen Vertebraten, sowie zur Frage ihrer Stellung zum Megakaryozyten der Säuger. *Fol. haemat.* (Lpz) 32, 1 (1926)
33. Hayase, M.: Zitiert bei Tocantins (97)
34. Hayem: Zitiert bei Frank (20)
35. Heilmeyer, Ludwig: Im Handbuch der Inneren Medizin. Bd. II. Blut und Blutkrankheiten. Springer 1951
36. Henning, Norbert: Über Beziehungen der Thrombozyten zur inneren Sekretion. *Dtsch. med. Wschr.* 50, 1078 (1924)
37. Heusser, Heinrich: Postoperative Blutveränderungen und ihre Bedeutung für die Entstehung der Thrombose. *Dtsch. Zschr. Chir.* 210, 132 (1928)
38. Heymer, A. und Ottowess, G.: Sinkt die Blutplättchenzahl im Greisenalter? *Klin. Wschr.* 19, 478 (1940)
39. Hirose, K.: Relation between the Platelet Count of Human Blood and its Vasoconstrictor Action after Clotting. *Arch. Int. Med.* 21, 604 (1918)
40. Hirsch und Hartmann: Thrombozytenzahl in ihrer Beziehung zur Menstruation bzw. inneren Sekretion. *Klin. Wschr.* 4, 329 (1925)
41. Hittmair, Anton: Die Blutplättchen. Eine Übersicht über das Schrifttum der letzten zehn Jahre. *Fol. haemat.* (Lpz) 35, 156 (1927)
42. Hittmair, Anton: Im Handbuch der allg. Hämatologie Bd. I. Berlin 1932
43. v. Horvath, Ladislaus: Statische Thrombozytenreaktionen. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 161, 188 (1928)

44. Horwitz, Sam: Die klinische Bedeutung der Blutplättchenzählmethode nach Hofmann-Flössner. Zschr.f.d.ges.exp. Med. 57, 380 (1927)
45. Horwitz, Sam: Neuere Untersuchungen an Blutplättchen. Über eine klinische Methode zur Bestimmung des Thrombozytenvolumens. Zschr.f.d.ges.exp.Med. 74, 434 (1930)
46. Hueck, Hermann: Blutplättchenuntersuchungen bei chirurgischen Erkrankungen. Dtsch.Zschr.f.Chir. 192, 322 (1925)
47. Hueck, Hermann: Blutplättchenveränderungen nach Operationen. Münch.med.Wschr. 73, 173 (1926)
48. Isaaks und Gordon: Zitiert bei Heilmeyer (35)
49. Janeway, T. C., Richardson, H.B. und Park, E. A.: Experiments on the vasoconstrictor Action of the Blood Serum. Arch. Int. Med. 21, 565 (1918)
50. Katsunuma, Seizo: Genese der Blutplättchen im Lichte der Oxydasereaktion. Fol.haemat. (Lpz) 32, 29 (1926)
51. Kaznelson, Paul: Nachtrag zu meiner Arbeit "Thrombolytische Purpura". Zschr.f. klin. Med. 88, 155 (1919)
52. Kleeblatt, Friedrich: Beiträge zum Purpuraproblem. Brun's Beitr. 120, 412 (1920)
53. Kleeblatt, Friedrich: Zur Behandlung der haemorrhagischen Diathesen. Ther. Halbmonh. 34, 626 (1920)
54. König, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Thrombose. Ein Beitrag zur Lehre von den Blutplättchen. Arch.f.klin.Chir. 171, 447 (1932)

55. Koller, F.: Die Prophylaxe und Therapie der Thrombose mit Antikoagulation. *Helv. Med. Acta* 16, 184 (1949)
56. Koller, F.: und Zollikofer, H.: Der Einfluß des adrenocorticotropen Hormons auf die Thrombozytenzahl. *Experientia* 6, 299 (1950)
57. Kranzfeld, Beata: Zur Frage über die physiologischen Tagesschwankungen der Thrombozytenzahl. *Pflüger's Arch.* 210, 583 (1925)
58. Kühnau, J.: Neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie des Wasserhaushalts. (Vortrag, gehalten anläßlich des 12. Fortbildungskurses in Regensburg am 29.5.54) Unvollständig in: *Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung.* 4, 69 (1955)
59. Lehndorff: Zur Pathogenese und Symptomatik der Purpurakrankheiten. *Klin. Wschr.* 4, 677 (1925)
60. Le Sourd und Pagniez: Zitiert bei Freund (24)
61. Löhner, L.: Über das spezifische Gewicht der Leucocyten und Thrombozyten. *Pflüger's Arch.* 242, 509 (1939)
62. Mandelstamm, Maximilian: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Adrenalins auf den hämopoetischen Apparat. *Virchow's Arch.* 261, 858 (1926)
63. Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931.
64. Nilzén, Ake: Über Thrombozytenindex und epicutane Testtechnik. *Dtsch. med. Journ.* 6, 374 (1955)

65. Normann, Erik: Wie verhalten sich die Thrombozyten nach operativ behandelten Krankheitsfällen und bei der Entstehung der postoperativen Thrombosen? Dtsch. Zschr. Chir. 212, 166 (1928)
66. O'Connor, J. M.: Über Adrenalinbestimmung im Blut. Münch. med. Wschr. 58, 1439 (1911)
67. O'Connor, J. M.: Über Adrenalinhalt des Blutes. Arch. Exp. Path. u. Pharm. 67, 195 (1912)
68. Olef: Zitiert bei Heilmeyer (35)
69. Perl, Charlotte: Die Thrombozyten beim Karzinom. (Vergleichende Untersuchungen mit der Fonio'schen und Lampert'schen Methode.) Zschr. f. klin. Med. 122, 253 (1932)
70. Pfeiffer, R. und Hoff: Blutplättchenkurve und Menstruation. Zentr. bl. f. Gyn. 46, 1765 (1922)
71. Port und Akiyama: Klinische Untersuchungen über Blutplättchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 106, 362 (1912)
72. Pohle, F. J.: The Blood Platelet Count in Relation to the Menstrual Cycle in Normal Women. Amer. Journ. Med. Sci. 197, 40 (1939)
73. Pratt: Zitiert bei Frank. (20)
74. Rand, M.: und Reid, G.: Source of "Serotonin" in Serum. Nature (London) 168, 385 (1951)
75. Rapport, M., M., Greene, A., A., und Page, J. H.: Partial Purification of the Vasoconstrictor in Beef Serum. Journ. Biol. Chem. 174, 735 (1948)
76. Rapport, M.M., Greene, A.A. und Page, J.H.: Serum Vasoconstrictor (Serotonin). IV. Isolation and Characterization. Journ. Biol. Chem. 176, 1243 (1948)

77. Rapport, M. M.: Serum Vasoconstrictor (Serotonin).
V. The Presence of Creatinine in the Complex. A proposed structure of the Vasoconstrictor Principle, Journ. Biol. Chem. 180, 961 (1949)
78. Ritter, A.: Thrombose und Embolie. Walter de Gruyter Verlag Berlin 1955
79. Roche, M., Thorn, G. W. und Hills, A. G.:
The Levels of Circulating Eosinophils and their Response of ACTH in Surgery.
Their Use As an Index of Adrenocortical Function. New England Journ. of. Med. 242, 307 (1950)
80. Rosenbaum, B. N.: Zur Frage der Blutplättchen bei malignen Tumoren. Zentr.bl.f. Chir. 51, 305 (1924)
81. Rosenbaum, B. N.: Über das Verhalten der Blutplättchen bei Struma in der Vor- und Nachoperationsperiode, und mit besonderer Berücksichtigung der Menstruationszeit. Zentr.bl. f. Chir. 51, 2580 (1924)
82. Roskam: Zitiert bei Hittmair (41, 42)
83. Roskin, G. O. und Grünbaum, F. T.: Beiträge zur Kenntnis der Blutplättchen. Virchow's Arch. 261, 528 (1926)
84. Rudnew, G. P. und Schurpe, O. I.: Zur Frage über die morphologischen Veränderungen des Blutes nach dem Tode. Virchow's Arch. 179, 401 (1931)
85. Schenk, Paul: Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion. Med.Klin. 16, 279, 309 (1920)
86. Schilling, Victor (Torgau): Die Lösung der Blutplättchenfrage und ihre Ergebnisse für Klinik und Pathologie. Dtsch.med.Wschr. 44, 1354 (1918)

87. Seeliger, S. und Gorke, H.:
Das Verhalten der Thrombozyten und Leucozyten im strömenden Blut und in inneren Organen nach intravenöser Zufuhr von Witte-Pepton. *Z.exp.Med.* 24, 322 (1921)
88. v. Seemen, Hans:
Über biologische Grundlagen beim chirurgischen Eingriff. *Münch. med. Wschr.* 76, 1827 (1929)
89. Soru, E.:
Zitiert bei Tocantins (97)
90. Spitz, Siegfried:
Blutplättchen und Gefäßfunktion. *Klin. Wschr.* 2, 584 (1923)
91. Ssokoloff, W. und Gladysewsky, N.:
Die postoperative Veränderung der Zahl der Erythrozyten und Blutplättchen. *Zentr. org. f.d. ges. Chir.* 30, 822 (1925)
92. Stahl, Rudolf:
Glykogenreaktion (Jodfixation) der Zellen des Knochenmarks und des strömenden Blutes. Ein Beitrag zur Frage der Blutplättchengenese. *Klin.Wschr.* 4, 589 (1925)
93. Starlinger, W. und Sametnik, S.:
Über die Entstehungsbedingungen der spontanen Venenthrombose. *Klin. Wschr.* 6, 1269 (1927)
94. Stewart, G.N. und Zucker, T.F.:
A Comparison of the Action of Plasma and Serum on Certain Objects Used in Biological Tests for Epinephrine. *Journ.Exp.Med.* 17, 152 (1913)
95. Suzuki, S.:
Immunologische Thrombozytenuntersuchung. Thrombozyten und Antikörper. *Mitt. aus der med.Akad.Kioto* 8, 740(1933)

96. Thorn, G. W., Forsham, P.H. and al.:
The Clinical Usefulness of ACTH and Cortisone. New England Journ. of Med. 242, 783, 824, 865 (1950)
97. Tocantins, Leandro: The Mammalian Blood Platelet in Health and Disease. Medicine (Baltimore) 17, 155 (1938)
98. Tsunashima, Yoshito und Kashio, Yoshinaka:
On the quantitative changes of dispersion of bloodplatelets. (Über die quantitativen Schwankungen der Blutplättchenverteilung.) Kongr. zentr. bl. f. d. ges. inn. Med. 57, 166 (1930)
99. Van Allen, Chester M.: Über Volummessung von Blutplättchen. Münch. med. Wschr. 74, 141 (1927)
100. Wanner, Jakob: Der Einfluß von Operationen und Geburten auf Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und eosinophile Leukozyten. Med. Dissertation Zürich 1950
101. Weicksel: Zur Blutplättchenfrage. Münch. med. Wschr. 71, 291 (1924)
102. Weicksel, J.: Über Reizversuche an milzexstirpierten Hunden nebst einigen Bemerkungen über die Yollykörperchen. Zschr. f. klin. Med. 100, 608 (1924)
103. Wright, H.: Zitiert bei Koller (143) und bei Ritter (78)
104. Wright, J. H.: Die Entstehung der Blutplättchen. Virchow's Arch. 186, 55 (1906)
105. Yoshikawa, J., Muroo, S. und Suzuki, S.:
Über das Verhalten der Thrombozyten bei der unspezifischen Immunisierung. Mitt. aus der med. Akad. Kioto 9, 767 (1933)

106. Zeller, Heinrich: Die Differenzierung der Blutplättchen.
Dtsch. med. Wschr. 47, 505 (1921)
107. Zeller, Heinrich: Spielen die Blutplättchen bei Todesfällen nach der indirekten Blutübertragung eine Rolle ? Dtsch. med. Wschr. 47, 1590 (1921)
108. Zeller, Heinrich: Untersuchungen über Blutplättchen Gesunder und Kranker. Münch. med. Wschr. 69, 107 (1922)

Lebenslauf

Ich wurde am 13. Februar 1932 in Prag als Sohn des Kurarztes Dr. med. Hans Kopf und seiner Gattin Emma, der Tochter des Prager Ordinarius für Ophthalmologie, Prof. Dr. Anton Elschmig, geboren. Meine Jugend verbrachte ich in Marienbad (Sudetenland), wo ich auch von 1938 bis 1942 die Volksschule und von 1942 bis 1945 die Oberschule besuchte. Nach der Ausweisung aus der Heimat durch die Tschechen im Jahre 1945 gründeten meine Eltern in Neuburg an der Donau eine neue Existenz. Ich besuchte dort von 1946 bis 1951 das Gymnasium mit Oberrealschule - Oberschule i. A. und bestand im Juli 1951 die Reifeprüfung. Da ich schon lange entschlossen war der Familientradition zu folgen, begann ich an der Phil. Theol. Hochschule Regensburg mit dem Medizinstudium. Ich studierte dort zwei Semester und ging dann nach Erlangen an die Friedrich-Alexander-Universität, wo ich nach weiteren drei Semestern das Physikum bestand. Die klinischen Semester studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im Sommer 1957 das medizinische Staatsexamen bestand.

